

Le manifestazioni cardiache nella sindrome multisistemica infiammatoria del bambino correlate all'infezione da SARS-CoV-2: una rassegna a cura di ANMCO/SICP

Domenico Sirico¹, Alessia Basso¹, Annalisa Alaimo², Gaia Spaziani³, Roberta Ancona⁴, Stefano Domenicucci⁵, Biagio Castaldi¹, Andrea Donti⁶, Massimo Chessa⁷, Giuseppe Limongelli⁴, Giovanni Battista Luciani⁸, Maria Giulia Gagliardi⁹, Gabriele Rinelli⁹, Ugo Vairo¹⁰, Gabriele Egidy Assenza⁶, Silvia Favilli³, Giovanni Di Salvo¹, Maria Giovanna Russo⁴

¹Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, Padova

²ARNAS Civico Di Cristina Benfratelli, Palermo

³Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer, Firenze

⁴Università della Campania "L. Vanvitelli", Ospedale Monaldi, Napoli

⁵Istituto Scientifico Ligure di Alta Specializzazione, Rapallo (GE)

⁶IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Bologna

⁷IRCCS Policlinico San Donato, Milano

⁸Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona, Verona

⁹IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

¹⁰Ospedale Giovanni XXIII, Bari

Acute clinical manifestations of COVID-19 are generally less severe in childhood, however a proportion of them can develop a severe systemic hyperinflammatory syndrome after SARS-CoV-2 infection, known as the multisystem inflammatory syndrome (multisystem inflammatory syndrome in children, MIS-C). Cardiovascular manifestations in MIS-C are frequent (34-82%), including myocardial dysfunction, coronary artery dilation or aneurysms, arrhythmias, conduction abnormalities, pericarditis and valvulitis. The most affected cases can develop cardiogenic shock needing intensive care unit admission, inotropic support and sometimes even mechanical circulatory support. The elevation of myocardial necrosis markers, the frequently transient left ventricular systolic dysfunction and the presence of changes on magnetic resonance imaging, support the hypothesis of an immune-mediated post-viral pathogenesis similar to myocarditis. Although MIS-C shows excellent short-term survival, further studies are needed to demonstrate complete reversibility of residual subclinical heart damage.

Key words. COVID-19; Multisystem inflammatory syndrome; Multisystem inflammatory syndrome in children.

G Ital Cardiol 2023;24(6):413-422

COVID-19 NELLA POPOLAZIONE PEDIATRICA

La suscettibilità all'infezione da sindrome respiratoria acuta severa coronavirus 2 (SARS-CoV-2) e l'incidenza di sintomi clinici negli individui infetti sono fortemente dipendenti dall'età¹. Gli individui di età <18 anni sono considerevolmente meno suscettibili all'infezione dopo l'esposizione al virus, con lo sviluppo di sintomi in circa il 40% dei casi rispetto a più dell'80% nei soggetti di età adulta. Tra i bambini e gli

adolescenti che sviluppano l'infezione virale, le manifestazioni cliniche sono presenti in circa il 20-30% rispetto al 60% nei soggetti di età >60 anni. Allo stesso modo, la gravità dei sintomi e il tasso di mortalità sono più alti nei pazienti di età maggiore¹⁻³.

SINDROME MULTISISTEMICA INFIAMMATORIA DEL BAMBINO

Dalla metà di aprile 2020, sono emerse segnalazioni, dapprima nel Regno Unito e in Italia, di "cluster" di casi pediatrici che presentavano febbre elevata, grave iperinflamazione sistemica e shock, epidemiologicamente collegati al COVID-19. Riphagen et al.⁴ descrivono per la prima volta 8 casi di bambini, precedentemente asintomatici, che presentavano shock iperinflamatorio, disfunzione ventricolare e coinvolgimento multiorgano. A Bergamo, epicentro italiano della prima fase

© 2023 Il Pensiero Scientifico Editore
Ricevuto 12.09.2022; nuova stesura 12.11.2022; accettato 15.11.2022.
Gli autori dichiarano nessun conflitto di interessi.
Per la corrispondenza:
Dr. Domenico Sirico U.O.C. Cardiologia Pediatrica, Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, Via Giustiniani 2, 35128 Padova
e-mail: domenico.sirico@gmail.com

pandemica, viene descritto un anomalo incremento di casi di malattia di Kawasaki (KD) in pazienti con storia recente di infezione da SARS-CoV-2, in metà dei casi esordito con un grave quadro di shock⁵. In rapida successione, sempre a distanza di 4-6 settimane dalla diffusione della pandemia, si moltiplicano i report di pazienti pediatrici con KD e/o sindrome KD-like, spesso complicati da un significativo coinvolgimento cardiaco⁶⁻⁸. Questa malattia multisistemica condivide caratteristiche cliniche anche con altre condizioni infiammatorie tipiche dell'età pediatrica, come la sepsi batterica, la sindrome da shock tossico, la sindrome da attivazione macrofagica e la sindrome da rilascio citochinico.

Quella che era stata inizialmente interpretata con una KD scatenata dal SARS-CoV-2 assume progressivamente una propria dignità nosologica in forza di un crescente numero di segnalazioni e di un migliore inquadramento clinico e laboratoristico. Infatti, nel maggio 2020, le più importanti società di interesse sanitario, quali Royal College of Paediatrics and Child Health (RCPCH), Centers for Disease Control and Prevention (CDC) e Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), identificano e riconoscono questi casi come una nuova entità denominata sindrome multisistemica infiammatoria del bambino (*multisystem inflammatory syndrome in children*, MIS-C) o sindrome multisistemica infiammatoria pediatrica (*pediatric inflammatory multisystem syndrome*, PIMS)⁹⁻¹¹. Ai fini di questa revisione, verrà utilizzato il termine MIS-C.

Criteri diagnostici

Le definizioni del RCPCH, del CDC e dell'OMS di MIS-C sono riportate nella Tabella 1⁹⁻¹¹. Tutte e tre le definizioni includono

la presenza di febbre, l'evidenza ematochimica di stato infiammatorio, il coinvolgimento sistemico multiorgano, la pregressa infezione da SARS-CoV-2 o l'esposizione recente a un caso di COVID-19, in assenza di ulteriori cause plausibili. La durata della febbre, i criteri per il coinvolgimento multiorgano e la modalità di documentazione dell'infezione da SARS-CoV-2 variano a seconda delle definizioni.

Epidemiologia

La sindrome infiammatoria multisistemica è una patologia rara, presentandosi in circa l'1% dei bambini con pregressa infezione da SARS-CoV-2. È interessante notare che la MIS-C si presenta in "cluster", verificandosi circa 2-6 settimane dopo il picco di incidenza del COVID-19 nelle aree colpite¹²⁻¹⁴. La maggior parte dei casi (79-95%) si presenta in bambini precedentemente sani, mentre le comorbilità preesistenti più comuni riportate sono asma e obesità^{12,14}. Nelle casistiche di Whittaker et al.¹⁴ e di Kaushik et al.¹ è stato evidenziato come alcune minoranze etniche sembrano essere più colpite dalla MIS-C. In particolare bambini di origine africana o dall'India orientale rappresentano il 69% dei casi nella più grande casistica del Regno Unito e bambini ispanici o di etnia africana rappresentano il 48% dei casi nella casistica di New York.

La maggior parte dei casi di MIS-C presenta sierologie IgG positive (75-90%) e PCR negativi per il virus (53-80%)^{11,16}.

Fisiopatologia

La combinazione tra la tempistica d'esordio della sindrome infiammatoria multisistemica, la presenza di test sierologici positivi e la negatività per infezione acuta da SARS-CoV-2 nella

Tabella 1. Definizione di sindrome infiammatoria multisistemica associata a SARS-CoV-2 secondo il Royal College of Paediatrics and Child Health, il Centers for Disease Control and Prevention e l'Organizzazione Mondiale della Sanità.

Caratteristiche	Royal College of Paediatrics and Child Health, UK ⁹	Centers for Disease Control and Prevention, USA ¹¹	Organizzazione Mondiale della Sanità ¹⁰
Età	Soggetto in età pediatrica	Individuo <21 anni	Bambini e adolescenti di età 0-19 anni
Febbre	Febbre persistente >38.5°C	Febbre ≥38°C o sensazione soggettiva di febbre per ≥24h	Febbre ≥3 giorni
Infiammazione	Infiammazione (neutrofilia, PCR elevata e linfopenia)	Elevazione di PCR, VES, fibrinogeno, procalcitonina, D-dimero, ferritina, LDH, IL-6, neutrofilia, linfopenia, ipoalbuminemia	Elevazione marker infiammatori (VES, PCR, procalcitonina)
Coinvolgimento sistemico	Disfunzione di singolo organo o multiorgano Manifestazioni cliniche: ipotensione, dolore addominale, congiuntivite, manifestazioni mucocutanee, diarrea, vomito, edema delle estremità, linfadenopatia, sintomi respiratori, necessità di ossigenoterapia, sincope, cefalea, confusione	Malattia clinicamente severa che richiede ospedalizzazione con coinvolgimento di almeno due apparati (cardiaco, renale, respiratorio, ematologico, gastrointestinale, dermatologico o neurologico)	Due dei seguenti: 1. Rash o congiuntivite bilaterale non purulenta o infiammazione mucocutanea 2. Ipotensione o shock 3. Disfunzione miocardica, pericardite, valvulite, anomalie coronariche 4. Coagulopatia 5. Diarrea, vomito o dolore addominale
Diagnosi alternative	Esclusione di altre cause infettive	Esclusione di diagnosi alternative	Esclusione di altre cause infettive
Infezione da SARS-CoV-2	PCR positiva o negativa	PCR o test antigenico positivo; sierologia positiva; contatto con soggetto COVID-19 nelle 4 settimane precedenti l'esordio dei sintomi	PCR o test antigenico positivo; sierologia positiva; contatto con soggetto COVID-19

IL-6, interleuchina-6; LDH, latticodeidrogenasi; PCR, proteina C-reattiva/reazione polimerasica a catena; VES, velocità di eritrosedimentazione.

maggior parte dei pazienti, suggeriscono una fisiopatologia della MIS-C di tipo immunomediato, piuttosto che una manifestazione dell'infezione acuta virale^{11,16}. Alla luce di ciò, molteplici studi hanno analizzato il profilo citochinico dei pazienti con sindrome infiammatoria multisistemica confrontandolo con pazienti affetti da altre patologie, come la KD o l'infezione acuta da SARS-CoV-2. In particolare, è stato rilevato un ruolo chiave del fattore di necrosi tumorale (TNF)- α e dell'interleuchina (IL)-10, che permettono di distinguere i pazienti con MIS-C dai pazienti con COVID-19 grave, e dell'interferone (IFN)- α e della proteina 10 indotta dall'IFN- γ la cui elevazione sierica è indicativa di fenotipo severo della malattia¹⁷.

La MIS-C, inoltre, condivide molti aspetti clinici con la sindrome da shock tossico, motivo per cui è stato ipotizzato un effetto super-antigene (SAg) da parte del SARS-CoV-2¹⁸. I SAg sono un gruppo di antigeni batterici o virali che attivano le cellule T in modo aspecifico, legandosi alla regione variabile della catena β (V β) del recettore delle cellule T. L'attivazione policlonale aspecifica delle cellule T da parte dei SAg causa un massivo rilascio di citochine proinfiammatorie come TNF- α , IL-2 e IFN- γ , dando origine a quella che viene definita "tempesta citochinica"¹⁹. Tuttavia, ulteriori studi *in vitro* e *in vivo* sono necessari per fare luce sulla fisiopatologia della MIS-C e per chiarire l'interazione tra gli antigeni del SARS-CoV-2 e il sistema immunitario in modo da poter progettare efficaci interventi preventivi e/o terapeutici.

Manifestazioni cliniche

I pazienti con MIS-C presentano comunemente febbre persistente, astenia, rash cutaneo polimorfo diffuso, congiuntivite non purulenta e sintomi gastrointestinali^{4-7,20-22}. Questi ultimi sono molto comuni e vengono riportati nel 60-97% dei pazienti; si possono manifestare come vomito, diarrea e dolore addominale fino a quadri di addome acuto. Il coinvolgimento cutaneo si manifesta più comunemente come rash polimorfo

(50-60%) e più raramente come eritema multiforme, petecchie o gangrena. I sintomi neurologici (mal di testa, letargia o confusione) sono presenti nel 30-58% dei soggetti. In contrasto con gli adulti, più rari sono il coinvolgimento delle alte vie aeree o la presenza di sintomi respiratori (32-65%) che si manifestano perlopiù in forma lieve^{4,12,20,23,24}. I segni clinici tipici della KD, quali la congiuntivite bilaterale (32-45%), il coinvolgimento delle mucose (19-29%) e l'edema di mani e piedi (8-16%) sono meno comuni, ma possono comunque verificarsi^{6,12,21,2,25-27}. Frequente è il coinvolgimento cardiaco, sotto forma di disfunzione miocardica, dilatazione coronarica, pericardite o valvulite, che verrà analizzato in un successivo paragrafo dedicato^{10,28} (Figura 1). Fino al 50% dei pazienti presentano quadri di shock distributivo, cardiogeno o misto dovuto all'iperinfiammazione/vasodilatazione sistemica e al danno miocardico acuto, richiedendo il ricovero in terapia intensiva, con necessità di supporto circolatorio e respiratorio^{4,5,8,12,14,20,21,24}.

Reperti laboratoristici

Gli esami ematochimici mostrano l'elevazione dei marker di infiammazione, quali proteina C-reattiva, procalcitonina, velocità di eritrosedimentazione, ferritina e IL-6^{4,21,22,25,29}. L'aspetto ematologico della malattia è caratterizzato da leucocitosi, neutrofilia, linfopenia, normale o ridotta conta dei globuli rossi e delle piastrine³⁰. Un aumento significativo del D-dimero e del fibrinogeno sono caratteristiche chiave del profilo coagulativo; tali alterazioni sono dovute alla presenza di lesioni endoteliali ed attivazione della cascata della coagulazione durante le fasi acute della MIS-C³¹. Il danno endoteliale così come l'attivazione piastrinica e le anomalie della coagulazione aumentano teoricamente il rischio di trombosi sia arteriosa che venosa nella MIS-C, sebbene i casi clinici riportati siano rari^{31,32}.

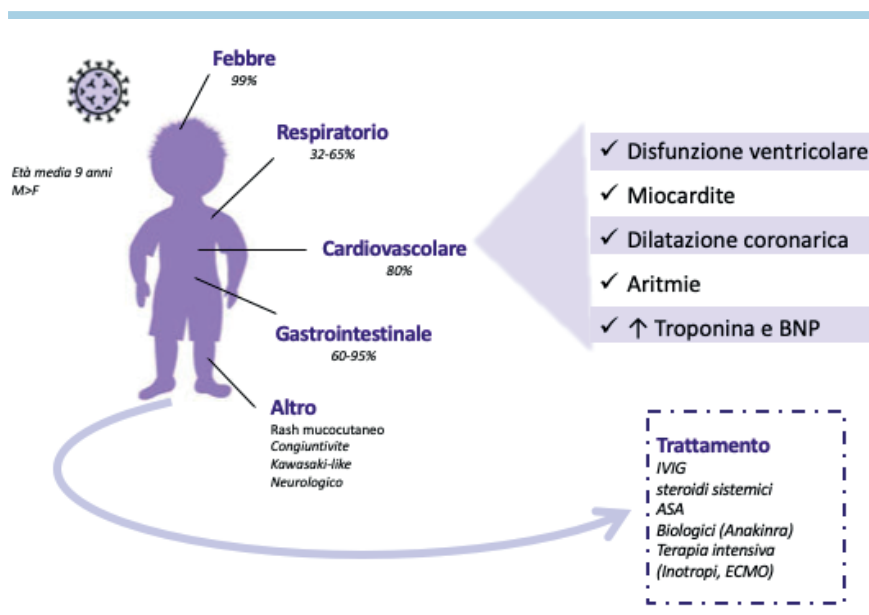


Figura 1. Segni, sintomi e coinvolgimento cardiovascolare della sindrome multisistemica infiammatoria del bambino.

ASA, aspirina; BNP, peptide natriuretico di tipo B; ECMO, ossigenazione extracorporea a membrana; IVIG, immunoglobuline per via endovenosa.

Una parte rilevante di pazienti con MIS-C presenta inoltre aumento dei livelli di troponina I e/o di peptide natriuretico di tipo B (BNP/NT-proBNP), che si sono rivelati essere sensibili marker di danno miocardico³⁰.

Dal punto di vista microbiologico, solo una piccola parte dei pazienti con MIS-C acuta ha una RT-PCR positiva per SARS-CoV-2; la maggior parte dei soggetti ha una storia di esposizione familiare o comunitaria nota. Una percentuale più alta (75-100%) ha evidenza di anticorpi IgG contro il SARS-CoV-2, suggerendo come la risposta immunitaria post-infettiva possa essere responsabile di questa condizione²⁹.

COINVOLGIMENTO CARDIOVASCOLARE

Le manifestazioni cardiovascolari nella MIS-C sono comuni, verificandosi nel 34-82% dei casi, ed includono disfunzione ventricolare, dilatazione delle arterie coronarie o aneurismi, aritmie e anomalie di conduzione e più raramente pericardite e valvulite (Figura 2)^{10,12,33}.

I casi più gravi possono presentarsi con shock distributivo/cardiogeno, richiedendo fluidoterapia, supporto inotropo, ventilazione meccanica fino ad arrivare anche al supporto con ossigenazione extracorporea a membrana (ECMO). Le manifestazioni cardiovascolari della MIS-C sono riassunte nella Tabella 2.

Negli adulti, il danno miocardico acuto colpisce fino al 20% dei pazienti con COVID-19³⁴. La malattia generata dal SARS-CoV-2 può coinvolgere il cuore attraverso molteplici meccanismi ipotizzati, tra cui il danno ai cardiomiociti dovuto ad una risposta infiammatoria acuta e disregolata (*cytokine storm*), disfunzione microvascolare, invasione virale diretta dei cardiomiociti con conseguente danno cellulare e danno

ischemico⁴. Nella MIS-C, l'eziologia del coinvolgimento cardiovascolare è probabilmente multifattoriale e ancora non del tutto chiarita.

Disfunzione miocardica

La disfunzione sistolica del ventricolo sinistro è stata descritta in una grande parte di pazienti con diagnosi di MIS-C e rappresenta il reperto cardiovascolare più comune^{30,35}.

Le diverse casistiche hanno riportato una riduzione della frazione di eiezione ventricolare sinistra (FEVS) in circa il 35-100% dei pazienti, a seconda della definizione e dei criteri di inclusione^{8,20,22,26}. Belhadjer et al.¹² hanno riportato una casistica di 35 pazienti con MIS-C che hanno sviluppato un'insufficienza ventricolare sinistra acuta (FEVS <50%) o shock associati a febbre e marker infiammatori elevati. In questa coorte ad alta acuità, l'80% ha richiesto supporto inotropo e il 28% è stato gestito con supporto ECMO. Dopo il trattamento, la funzione sistolica del ventricolo sinistro si è normalizzata nel 71% dei casi e la maggior parte dei pazienti è andata comunque incontro ad un rapido miglioramento della contrattilità ventricolare.

Dal punto di vista laboratoristico, un'alta percentuale di pazienti presenta elevati livelli di troponina (64-95%) e BNP (73-95%), che sono risultati essere associati alla presentazione in stato di shock e alla disfunzione del ventricolo sinistro³⁰. Tale dato viene confermato anche da uno studio su una coorte di 23 pazienti, in cui si è vista una correlazione statisticamente significativa tra l'aumento della troponina I ed i livelli di BNP con la riduzione della FEVS e l'alterazione dello strain longitudinale del ventricolo sinistro³³.

Nella più grande casistica finora pubblicata (n=286), è stato riportato un aumento di NT-proBNP e troponina nel 93%

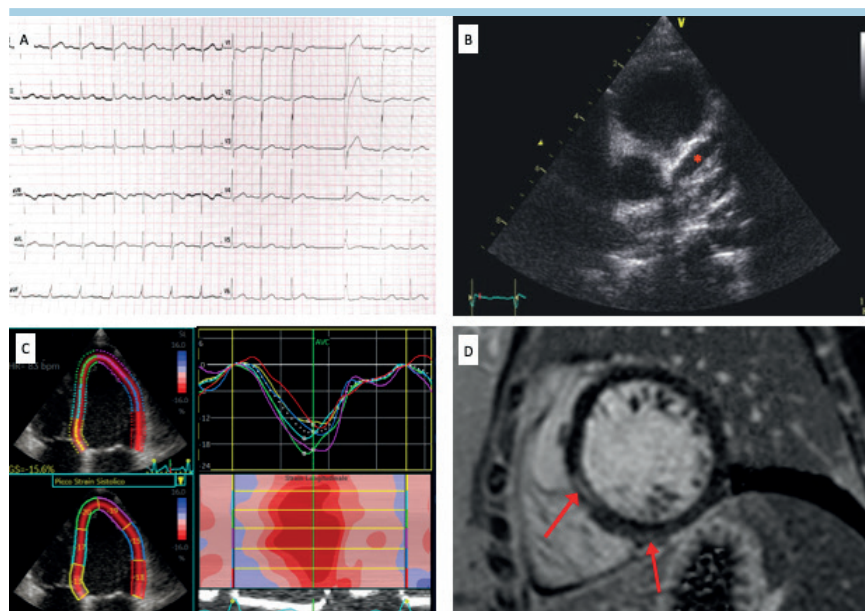


Figura 2. Reperti elettrocardiografici, ecocardiografici e di risonanza magnetica cardiaca nella sindrome multisistemica infiammatoria del bambino. Blocco atrioventricolare di primo grado con battiti ectopici sopraventricolari (A); aneurisma gigante della discendente anteriore sinistra (B); curve di strain durante la fase acuta della malattia che mostra una riduzione dello strain longitudinale globale (C); late gadolinium enhancement intramurale nella parete settale e infero-laterale del ventricolo sinistro (D).

Riprodotta con permesso da Sirico et al.³³.

dei pazienti e una FEVS depressa nel 52%. L'elevazione dei marcatori di danno miocardico ed infiammatori si associava alla necessità di assistenza intensiva³⁶.

Ecocardiografia

Numerosi studi si sono concentrati sullo studio della funzione del ventricolo sinistro utilizzando sia parametri ecocardiografici convenzionali (frazione di eiezione, velocità anulari) sia metodiche più sofisticate di analisi regionale della deformazione del ventricolo sinistro come lo strain e lo strain rate tramite ecocardiografia *speckle tracking* (STE)^{37,38}.

Sanil et al.³⁷ hanno pubblicato uno studio osservazionale longitudinale su 54 pazienti con MIS-C confrontati con 108 soggetti sani. Lo strain longitudinale apicale mediano del ventricolo sinistro in quattro camere (LVA4LS) e lo strain longitudinale globale del ventricolo sinistro (LVGLS) all'esordio sono risultati significativamente ridotti nei pazienti con MIS-C rispetto alla coorte normale (-16.2% e -15.1% vs -22.3% e -22.0%, rispettivamente; $p < 0.01$). I pazienti con il maggior grado di compromissione del GLS nella fase iniziale della MIS-C hanno riportato maggiori probabilità di presentare ipotensione, shock cardiogeno, necessità di terapia inotropica o supporto ECMO e una maggiore durata della degenza in ospedale. Il LVGLS e il LVA4LS sono stati inoltre in grado di rilevare la persistenza di disfunzione ventricolare sinistra subclinica nel follow-up fino a 10 settimane dopo la risoluzione della fase acuta di malattia, indipendentemente da altri parametri ecocardiografici e da biomarcatori infiammatori.

Matsubara et al.³⁸ hanno pubblicato uno studio retrospettivo su 28 pazienti con diagnosi di MIS-C, confrontandoli con 20 soggetti sani e 20 pazienti con KD, analizzando i parametri ecocardiografici standard e con STE nella fase acuta e subacuta di malattia. Lo studio ha mostrato una maggior compromissione della funzione sistolica e diastolica del ventricolo sinistro nei pazienti con MIS-C rispetto a quelli con KD. I parametri ecocardiografici più sensibili nel predire la presenza di danno miocardico nei pazienti MIS-C sono stati il LVGLS, lo strain circonfrenziale globale, lo strain atriale sinistro e lo strain longitudinale della parete libera del ventricolo destro. Il gruppo di pazienti MIS-C con FEVS preservata ha comunque mostrato la presenza di disfunzione diastolica.

Sirico et al.³⁹ hanno analizzato il LVGLS in 23 pazienti con MIS-C, mostrando un'alterazione del valore medio (-17.4 ± 4%) nella coorte di studio, con il 75% dei pazienti aventi almeno due segmenti del ventricolo sinistro con valori di strain longitudinale superiori a -16%. In accordo con lo studio di Matsubara et al.³⁸, la riduzione dello strain longitudinale è presente anche nei pazienti con FEVS conservata, suggerendo la presenza di una disfunzione miocardica subclinica. È stata rilevata inoltre, una maggior compromissione dei segmenti basali e medi del ventricolo sinistro con valori di strain longitudinale medio superiori rispetto ai segmenti apicali (Figura 3)³⁹. Questo tipo di distribuzione è già stata descritta anche in altre patologie cardiovascolari, come l'ipertensione arteriosa sistemica⁴⁰, e recentemente riportata in una coorte di pazienti pediatrici con precedente infezione da SARS-CoV-2 asintomatica o paucisintomatica senza sviluppo di MIS-C⁴¹.

Alla luce di questi dati, una valutazione ecocardiografica completa della funzionalità ventricolare, comprendente anche l'analisi dei parametri di deformazione regionale, è essenziale per la stratificazione del rischio nei pazienti con MIS-C, all'esordio dei sintomi e durante il decorso clinico. Le alterazioni

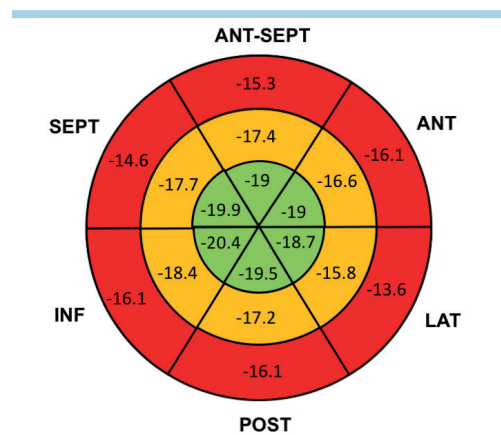


Figura 3. Bull's eye rappresentativo dei valori medi di strain longitudinale globale della popolazione con sindrome multisistemica infiammatoria del bambino oggetto dello studio. Il bull's eye rappresenta i valori medi di strain longitudinale (%) per ogni segmento del ventricolo sinistro. I segmenti basali (esterni) mostrano una deformazione longitudinale più ridotta rispetto ai segmenti medi e apicali (centrali). Riprodotta con permesso da Sirico et al.³⁹.

dello strain ventricolare sinistro, anche a frazione di eiezione conservata, possono quindi essere un criterio per indicare l'avvio precoce di terapia antinfiammatoria e/o immunomodulante specifica, in modo da influenzare favorevolmente il decorso clinico e ridurre gli esiti a distanza.

Risonanza magnetica cardiaca

Crescente è stato l'interesse nel valutare il danno miocardico nei pazienti con MIS-C mediante risonanza magnetica cardiaca (RMC). Ciò nonostante, gli studi finora pubblicati comprendono casistiche ridotte di pazienti; questo può essere probabilmente dovuto alla minor diffusione di tale indagine radiologica e alla difficoltà nell'effettuare la RMC in pazienti emodinamicamente instabili. Una recente casistica di 4 pazienti sottoposti a RMC precoce (<11 giorni) ha mostrato la presenza di diffuso edema miocardico alle sequenze T2-STIR e T1-mapping, in assenza di *late gadolinium enhancement* (LGE)⁴². Un altro studio su 20 pazienti con MIS-C sottoposti a RMC a circa 1 mese dall'esordio, ha riportato valori medi T1 e T2 normali e presenza di LGE solo in 2 (10%) pazienti⁴³. Altre due casistiche di 5 e 17 pazienti MIS-C non hanno riportato alterazioni di rilievo alla RMC^{44,45}. La RMC è stata usata anche come strumento di valutazione del danno cardiaco a distanza. Nel loro lavoro, Webster et al.⁴⁵ hanno eseguito la RMC in 17 bambini a circa 2 mesi dall'infezione sintomatica da SARS-CoV-2 (11/17, 65%) o dall'esordio di MIS-C (6/17, 35%), comparandoli con 29 controlli. Le frazioni di eiezione del ventricolo sinistro e del ventricolo destro erano sovrapponibili tra casi e controlli, così come i valori di *global T1*, *global T2* e *segmental T2*.

Uno studio recente su una popolazione di 32 pazienti con MIS-C in fase acuta ha mostrato la presenza di LGE alla RMC nel 35% dei casi, con pattern di tipo non ischemico, e coinvolgimento più frequente della parete media e dei segmenti apicali. Inoltre, la ripetizione della RMC a 6 mesi dall'esordio in 15 dei 32 pazienti ha mostrato un netto miglioramento dell'estensione del LGE, che però risultava ancora presente in 5 casi (33.4%)³⁹. Il persistere del LGE a 6 mesi di follow-up

può indicare la lenta risoluzione del danno simil-miocarditico indotto dalla MIS-C e sottolinea la necessità di proseguire il follow-up cardiologico per oltre 1 anno, fino alla completa risoluzione del quadro cardiaco^{30,35}. Tali dati avvalorano, inoltre, l'utilizzo della RMC come strumento per il rilevamento e l'analisi del danno miocardico e indicano la necessità di ripetere o posticipare a più lunga distanza tale indagine nel follow-up dei pazienti con MIS-C.

Coinvolgimento coronarico

La dilatazione delle arterie coronarie o gli aneurismi sono stati descritti nel 14-48% dei pazienti con MIS-C^{13,14,20,23,24,26} (Tabella 2) e varia significativamente a seconda degli studi considerati. Nella maggior parte dei casi viene descritta una lieve dilatazione delle arterie coronarie con Z-score 2-2.5. Sebbene la maggior parte dei pazienti abbia dimostrato piccoli aneurismi (Z-score da 2.5 a 5), sono stati riportati rari casi di aneurismi grandi/giganti (Z-score ≥ 10) e aneurismi sviluppati successivamente durante il periodo di convalescenza (Figura 4)^{27,46,47}. Il meccanismo fisiopatologico della dilatazione/aneurisma dell'arteria coronaria nella MIS-C non è ancora stato chiarito; tra le ipotesi più probabili sembra possa essere legato alla febbre e ai mediatori infiammatori circolanti come si vede nella KD³⁵.

Elettrocardiografia

Diversi studi hanno descritto la presenza di anomalie elettrocardiografiche e/o aritmie nel 7-60% dei pazienti con MIS-C^{4,48,49} (Tabella 2). Le anomalie elettrocardiografiche riportate più frequentemente sono aspecifiche e comprendono alterazioni del tratto ST, prolungamento del QTc, anomalie dell'onda T e battiti ectopici atriali o ventricolari^{30,50}. Tra i disturbi del ritmo più frequenti sono state rilevate bradiaritmie, presenti fino anche al 40% dei casi in fase acuta, presentando però una progressiva risoluzione nel corso del follow-up³⁹.

Per quanto riguarda i ritardi di conduzione atrioventricolare come il blocco atrioventricolare di primo grado e più raramente blocchi grado maggiore, tali anomalie sembrano verificarsi più comunemente nei pazienti con funzione sistolica ventricolare sinistra depressa (Figura 5). La presenza di grave infiammazione locale e/o di insufficiente apporto arterioso coronarico al nodo atrioventricolare e al sistema di conduzione specializzato sono i presunti meccanismi delle anomalie del sistema di conduzione⁵¹. È interessante notare come alcu-

Tabella 2. Coinvolgimento del sistema cardiovascolare nella sindrome multisistemica infiammatoria del bambino.

	Frequenza
Rilievi clinici, laboratoristici o strumentali	
Shock (cardiogeno o distributivo)	50-80%
Criteri per malattia di Kawasaki completa o incompleta	22-64%
Disfunzione del ventricolo sinistro (ecocardiografica o elevazione di BNP)	51-76%
Troponina elevata	68-95%
BNP o NT-proBNP elevati	78-100%
Rilievi ECG (aritmie, modifiche aspecifiche del tratto ST-onda T, prolungamento dell'intervallo PR e del QT)	7-60%
Rilievi ecocardiografici	
Disfunzione del ventricolo sinistro	31-58%
Dilatazione coronarica e formazione di aneurismi (dilatazione se Z-score 2-2.5, aneurisma piccolo se Z-score 2.5-5, aneurisma medio se Z-score 5-10 e aneurisma gigante se Z-score >10 oppure diametro >8 mm)	14-48%
Versamento pericardico e insufficienza mitralica	ND

BNP, peptide natriuretico di tipo B; ND, non disponibile; NT-proBNP, frammento N-terminale del propeptide natriuretico di tipo B.

ne delle anomalie elettrocardiografiche rilevate in fase acuta possano persistere anche dopo il recupero della contrattilità cardiaca alla valutazione con ecocardiografia standard.

Aritmie atriali come la fibrillazione atriale sono state descritte in sporadici casi clinici^{14,22}. Tuttavia, sono stati riportati anche casi di aritmie ventricolari sostenute che hanno portato a shock cardiogeno e alla necessità di supporto ECMO^{4,14}.

TRATTAMENTO

A causa delle scarse conoscenze, dell'evoluitività della malattia e del continuo aumento dei casi riportati, la gestione dei pazienti con MIS-C è stata in gran parte basata sull'opinione degli esperti e sulla revisione della letteratura disponibile. Di fronte a una nuova malattia senza una cura provata, i vari protocolli di trattamento sono stati estrapolati dalla terapia



Figura 4. (A) Dilatazione del tronco comune della coronaria sinistra all'ecocardiografia di un paziente con sindrome multisistemica infiammatoria del bambino. (B) Aneurisma coronarico gigante della discendente anteriore con stratificazione trombotica in paziente di 4 anni con sindrome multisistemica infiammatoria del bambino. (C) Tomografia computerizzata coronarica nel medesimo paziente del pannello B che conferma occlusione trombotica dell'aneurisma coronarico gigante. Riprodotta con permesso da Reffo et al.⁴⁷.

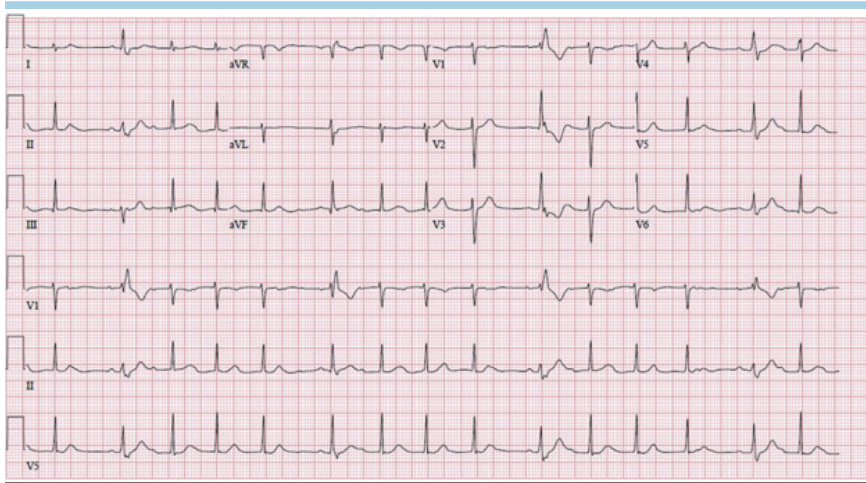


Figura 5. ECG di un paziente con sindrome multisistemica infiammatoria del bambino con blocco atrioventricolare di secondo grado di tipo 1 con conduzione aberrante intermittente.

della KD, dall'esperienza degli adulti con COVID-19 e da altri disturbi infiammatori sistemici nei bambini.

Alla luce della complessità della patologia e del coinvolgimento multiorgano, un team multidisciplinare, composto da cardiologi, reumatologi, intensivisti ed infettivologi, risulta di vitale importanza nella gestione dei pazienti con MIS-C.

Come descritto in precedenza, un'alta percentuale di pazienti con MIS-C si presenta in stato di shock e richiede il ricovero in terapia intensiva (60-90%) per fluidoterapia, terapia inotropica, ventilazione meccanica e, nei casi più gravi, supporto ECMO³⁵. In tal caso, è raccomandabile seguire le linee guida per la rianimazione pediatrica⁵². Nei pazienti con sospetto o evidenza di disfunzione ventricolare, è opportuno somministrare boli di fluidi minori (10 mg/kg) con un'attenta valutazione dei segni di sovraccarico idrico tra uno e l'altro³⁰. La terapia con ECMO deve essere considerata qualora il supporto medico fallisse.

Sulla base delle similarità della MIS-C con la KD^{35,53,54}, sindrome da attivazione dei macrofagi⁵ e la sindrome da shock tossico⁵⁵, gli schemi terapeutici più comuni sono in gran parte diretti a smorzare la risposta infiammatoria con immunomodulatori che hanno mostrato benefici in queste malattie, con tali farmaci spesso utilizzati in combinazione o in sequenza quando i trattamenti iniziali hanno fallito^{55,56}.

La somministrazione di immunoglobuline per via endovenosa (IVIg) è l'approccio terapeutico più diffuso (70-100%). Nei pazienti con disfunzione miocardica è raccomandabile una lenta infusione per ridurre il rischio di sovraccarico di fluidi³⁰.

L'uso dei corticosteroidi è meno frequente e meno coerente tra i vari studi e varia dal trattamento a bassi dosaggi a boli di metilprednisolone ad alte dosi^{30,35}. Nella maggior parte dei casi il trattamento steroideo viene riservato ai pazienti più gravi, con comorbidità di base, che si presentano in stato di shock o in quelli con manifestazioni refrattarie alle IVIG. L'utilizzo di aspirina a dosaggi antinfiammatori è stato anche occasionalmente riportato^{6,14,46}.

Farmaci biologici immunosoppressori, quali inibitori dell'IL-6 (tocilizumab), inibitori del recettore di IL-1 (anakinra) o inibitori del TNF- α (infliximab), sono stati utilizzati come terapia supplementare nel 4-6% dei casi, soprattutto in pazienti

con malattia grave o critica, specialmente se non hanno risposto ai trattamenti di prima linea³⁰.

Uno studio osservazionale su 614 pazienti, provenienti da 32 paesi, ha confrontato i tre più comuni approcci terapeutici: IVIG in monoterapia, IVIG in associazione a glucocorticoidi e glucocorticoidi in monoterapia. Gli outcome primari valutati erano la necessità di terapia inotropica e ventilazione meccanica e la riduzione della gravità della malattia entro il secondo giorno di degenza. L'analisi non ha rilevato differenze statisticamente significative per quanto riguarda gli outcome primari tra i tre gruppi di trattamento⁵⁷.

I pazienti con MIS-C sono a rischio di complicanze trombotiche per molteplici cause, tra cui lo stato di ipercoagulabilità dovuto all'infiammazione, al danno endoteliale, alla stasi venosa da immobilizzazione, alla disfunzione ventricolare e ai possibili aneurismi coronarici. Per tale motivo è raccomandato l'avvio di terapia antiaggregante e/o anticoagulante. Il trattamento antiaggregante con aspirina è stato adottato frequentemente, soprattutto nei pazienti con presentazioni cliniche simili alla KD o in quelli con evidenza di coinvolgimento coronarico. La decisione sulla terapia anticoagulante è più delicata e deve essere basata su test di coagulazione, test viscoelastici e sulla presentazione clinica^{58,59}. In particolare, l'anticoagulazione terapeutica può essere considerata in pazienti con alterazioni pro-trombotiche (ad esempio D-dimero ≥ 3 mg/ml), trombosi documentata, aritmie, disfunzione ventricolare moderata/severa con importante riduzione della frazione di eiezione o aneurismi coronarici giganti³¹.

Il ruolo delle terapie antivirali, come il remdesivir, nella gestione dei bambini con MIS-C è incerto. Le evidenze suggeriscono che la MIS-C rappresenti una complicazione post-infettiva piuttosto che un'infezione attiva; per tale motivo, la terapia antivirale può essere considerata in pazienti con manifestazioni gravi e con segni laboratoristici di infezione da SARS-CoV-2 in atto (RT-PCR positiva)^{60,61}.

PROGNOSI

La prognosi della MIS-C è ad oggi incerta, rappresentando essa un'entità clinica relativamente nuova e mancando studi di follow-up a lungo termine. Come riportato in precedenza,

il decorso della malattia può essere piuttosto grave, con molti pazienti che necessitano di cure intensive. La quasi totalità dei bambini sopravvive, ma sono stati riportati alcuni casi di decesso^{57,62-64}.

La maggior parte dei pazienti con coinvolgimento cardiaco ha mostrato pieno recupero della funzione ventricolare, regressione degli aneurismi coronarici e risoluzione delle aritmie, anche se, in alcuni studi, fino al 20% dei pazienti affetti presentavano ancora una funzione sistolica ventricolare sinistra leggermente depressa al momento della dimissione^{57,64-66}. Diversi studi hanno, inoltre, dimostrato alterazioni della funzionalità diastolica e riduzione dello strain ventricolare sinistro persistenti oltre le 3-4 settimane dall'esordio^{64,6}.

Uno studio sul follow-up di 46 bambini con MIS-C ha mostrato che le sequele più comuni includevano debolezza muscolare, ridotta capacità di esercizio (presente in più di metà dei pazienti a 6 mesi), ansia e difficoltà emotive⁶⁸.

Alla luce della paucità dei dati disponibili, sono necessari ulteriori studi di follow-up sistematico a lungo termine con un approccio standardizzato soprattutto per la valutazione del danno cardiaco residuo.

FOLLOW-UP CARDIOLOGICO

Un approccio standardizzato per il follow-up cardiologico è necessario per monitorare l'andamento del coinvolgimento cardiaco e gli eventuali esiti a medio e lungo termine nella MIS-C. L'evidenza, seppur sporadica, della comparsa di nuovi aneurismi coronarici nella fase di convalescenza della malattia, rende necessario un monitoraggio con ecocardiografie seriate anche nei pazienti che non presentano anomalie cardiache nella fase acuta¹⁴.

Nei pazienti con normale funzionalità sistolica e dimensione delle coronarie si raccomanda di ripetere un controllo ecocardiografico a 1-2 settimane dall'esordio per la valutazione delle arterie coronarie^{36,69}. Per i pazienti con dilatazione coronarica già all'esordio, si consiglia di ripetere l'ecocardiogramma ogni 2-3 giorni fino a quando le dimensioni coronariche siano stabili e poi di adattare la frequenza del follow-up in base alla gravità della lesione come descritto nelle linee guida dell'American Heart Association per la KD⁶⁹. Per i pazienti con disfunzione sistolica, ma con arterie coronarie indenni, è consigliabile ripetere l'ecocardiografia ad intervalli regolari per almeno 1-2 settimane. Una volta conclusa la fase acuta di malattia, è auspicabile eseguire un controllo cardiologico completo a 4-6 settimane dalla dimissione³⁰. Durante la fase acuta di malattia è necessario un monitoraggio seriato con ECG, visto il rischio di sviluppare aritmie e blocco atrioventricolare. I pazienti con anomalie di conduzione dovrebbero essere monitorati con ECG Holter e trattati in modo appropriato³⁰. La tomografia computerizzata cardiaca eseguita in fase acuta/subacuta può essere utile a fornire una valutazione accurata dell'anatomia delle arterie coronarie soprattutto nei pazienti con dilatazione aneurismatica o con finestre acustiche difficili.

Ad oggi, è ragionevole proseguire il follow-up cardiologico con ECG ed ecocardiografia per almeno 1 anno e comunque fino alla normalizzazione dei parametri valutati, dopo la diagnosi di MIS-C, in particolare nei pazienti che hanno avuto coinvolgimento cardiaco durante il periodo acuto/subacuto.

La RMC sebbene sia utile durante l'ospedalizzazione iniziale come descritto precedentemente, può presentare delle difficoltà di esecuzione legate allo stato emodinamico del

paziente e logistiche secondarie alla disponibilità di questa metodica solo in centri specializzati. Viceversa, la RMC nel follow-up rappresenta un valido strumento diagnostico per valutare la normalizzazione della funzione ventricolare e delle caratteristiche del miocardio, tra cui l'edema e la presenza di fibrosi, in particolare nei soggetti che presentavano un rilievo patologico durante la fase acuta³⁵. Tuttavia, non è possibile con i dati attuali definire un timing specifico per la sua esecuzione nel follow-up, sebbene le evidenze disponibili suggeriscano la sua esecuzione ad almeno 6-12 mesi di distanza dall'evento acuto.

Una problematica significativa in questi soggetti è quella della ripresa dell'attività sportiva, in particolare di tipo agonistico, dopo la guarigione. Infatti, è raccomandabile, sebbene non ci siano chiare evidenze a supporto, che tali soggetti mostrino un recupero completo della funzione cardiaca, anche subclinica, prima di poter riprendere l'attività fisica competitiva.

CONCLUSIONI

La sindrome infiammatoria multisistemica correlata al SARS-CoV-2 è una rara, ma grave patologia sistemica acuta caratterizzata da un'anomala risposta iperimmune che si scatena nei bambini e negli adolescenti precedentemente esposti al virus. Lo spiccato tropismo per il cuore è una delle caratteristiche peculiari della MIS-C, con manifestazioni che possono variare tra l'isolato incremento dei marker di necrosi miocardica allo scompenso cardiaco clinico pericoloso per la vita del paziente. L'interessamento del sistema cardiovascolare rappresenta, ad oggi, il fattore determinante per il decorso clinico e l'esito della malattia. L'ecocardiografia *speckle tracking* e la RMC hanno dimostrato di essere strumenti sensibili e specifici per la valutazione del coinvolgimento cardiaco precoce nei pazienti con MIS-C e nel loro successivo follow-up. Nonostante l'eccellente recupero clinico ed ecocardiografico a breve termine, quando la malattia viene adeguatamente trattata, è stato evidenziato un danno cardiaco subclinico residuo, il cui significato non è ancora stato chiarito e che necessita di monitoraggio a lungo termine per determinarne la completa reversibilità.

RIASSUNTO

Sebbene le manifestazioni acute del COVID-19 siano generalmente meno gravi nell'età pediatrica, sono numerosi i casi di una grave sindrome da iperinfiammazione sistemica che colpisce i bambini precedentemente esposti all'infezione da SARS-CoV-2, conosciuta con il nome di sindrome infiammatoria multisistemica (sindrome infiammatoria multisistemica del bambino, MIS-C). Le manifestazioni cardiovascolari nella MIS-C sono frequenti (34-82%) e includono disfunzione miocardica, dilatazione o aneurismi delle arterie coronarie, aritmie, anomalie della conduzione, pericardite e valvulite. I casi più gravi possono arrivare allo shock cardiogeno con necessità di ricovero in ambiente intensivo, supporto inotropo e talvolta anche meccanico al circolo. L'elevazione dei marcatori di necrosi miocardica, la disfunzione sistolica frequentemente transitoria del ventricolo sinistro e la presenza di alterazioni alla risonanza magnetica cardiaca, supportano l'ipotesi di una patogenesi post-virale immuno-mediata comparabile alla miocardite. Nonostante la MIS-C mostri un'eccellente sopravvivenza a breve termine, sono necessari ulteriori studi per dimostrare la completa reversibilità del danno cardiaco subclinico residuo.

Parole chiave. COVID-19; Sindrome infiammatoria multisistemica; Sindrome infiammatoria multisistemica del bambino.

BIBLIOGRAFIA

1. Singhal T. A review of coronavirus disease-2019 (COVID-19). *Indian J Pediatr* 2020;87:281-6.
2. Alsaied T, Aboulhosn JA, Cotts TB, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic implications in pediatric and adult congenital heart disease. *J Am Heart Assoc* 2020;9:e017224.
3. Hasan A, Mehmood N, Fergie J. Coronavirus disease (COVID-19) and pediatric patients: a review of epidemiology, symptomatology, laboratory and imaging results to guide the development of a management algorithm. *Cureus* 2020;12:e7485.
4. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet* 2020;395:1607-8.
5. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet* 2020;395:1771-8.
6. Jones VG, Mills M, Suarez D, et al. COVID-19 and Kawasaki disease: novel virus and novel case. *Hosp Pediatr* 2020;10:537-40.
7. Rivera-Figueroa EI, Santos R, Simpson S, Garg P. Incomplete Kawasaki disease in a child with Covid-19. *Indian Pediatr* 2020;57:680-1.
8. Licciardi F, Pruccoli G, Denina M, et al. SARS-CoV-2-induced Kawasaki-like hyperinflammatory syndrome: a novel COVID phenotype in children. *Pediatrics* 2020;146:e20201711.
9. Royal College of Paediatrics and Child Health. Guidance: Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19. <https://www.rcpch.ac.uk/sites/default/files/2020-05/COVID-19-Paediatric-multisystem-%20inflammatory%20syndrome-20200501.pdf> [ultimo accesso 15 novembre 2022].
10. World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19. <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19> [ultimo accesso 15 novembre 2022].
11. Centers for Disease Control and Prevention. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp> [ultimo accesso 15 novembre 2022].
12. Belhadjer Z, Méot M, Bajolle F, et al. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. *Circulation* 2020;142:429-36.
13. Toubiana J, Poirault C, Corsia A, et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *BMJ* 2020;369:m2094.
14. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, et al. Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2. *JAMA* 2020;324:259-69.
15. Kaushik S, Aydin SI, Derespina KR, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection (MIS-C): a multi-institutional study from New York City. *J Pediatr* 2020;224:24-9.
16. Mahase E. Covid-19: cases of inflammatory syndrome in children surge after urgent alert. *BMJ* 2020;369:m1990.
17. Schwartz A, Belot A, Kone-Paut I. Pediatric inflammatory multisystem syndrome and rheumatic diseases during SARS-CoV-2 pandemic. *Front Pediatr* 2020;8:605807.
18. Kouo T, Chaisawangwong W. SARS-CoV-2 as a superantigen in multisystem inflammatory syndrome in children. *J Clin Investig* 2021;131:e149327.
19. Commons RJ, Smeesters PR, Proft T, Fraser JD., Robins-Browne R, Curtis N. Streptococcal superantigens: categorization and clinical associations. *Trends Mol Med* 2014;20:48-62.
20. 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.
21. Rauf A, Vijayan A, John ST, Krishnan R, Latheef A. Multisystem inflammatory syndrome with features of atypical Kawasaki disease during COVID-19 pandemic. *Indian J Pediatr* 2020;87:745-7.
22. Deza Leon MP, Redzepi A, McGrath E, et al. COVID-19-associated pediatric multisystem inflammatory syndrome. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2020;9:407-8.
23. Chiotos K, Bassiri H, Behrens EM, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children during the coronavirus 2019 pandemic: a case series. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2020;9:393-8.
24. Waltuch T, Gill P, Zinns LE, et al. Features of COVID-19 post-infectious cytokine release syndrome in children presenting to the emergency department. *Am J Emerg Med* 2020;38:2246.e3-2246.e6.
25. Labé P, Ly A, Sin C, et al. Erythema multiforme and Kawasaki disease associated with COVID-19 infection in children. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020;34:e539-41.
26. Greene AG, Saleh M, Roseman E, Sinert R. Toxic shock-like syndrome and COVID-19: multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C). *Am J Emerg Med* 2020;38:2492.e5-2492.e6.
27. Cheung EW, Zachariah P, Gorelik M, et al. Multisystem inflammatory syndrome related to COVID-19 in previously healthy children and adolescents in New York City. *JAMA* 2020;324:294-6.
28. Kiss A, Ryan PM, Mondal T. Management of COVID-19-associated multisystem inflammatory syndrome in children: a comprehensive literature review. *Prog Pediatr Cardiol* 2021;63:101381.
29. McCrindle BW, Manlhiot C. SARS-CoV-2-related inflammatory multisystem syndrome in children: different or shared etiology and pathophysiology as Kawasaki disease? *JAMA* 2020;324:246-8.
30. Sperotto F, Friedman KG, Son MBF, VanderPluym CJ, Newburger JW, Dionne A. Cardiac manifestations in SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children: a comprehensive review and proposed clinical approach. *Eur J Pediatr* 2021;180:307-22.
31. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:2950-73.
32. Klok FA, Kruij MJHA, van der Meer NJM, et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: an updated analysis. *Thromb Res* 2020;191:148-50.
33. Sirico D, Basso A, Reffo E, et al. Early echocardiographic and cardiac MRI findings in multisystem inflammatory syndrome in children. *J Clin Med* 2021;10:3360.
34. Doyen D, Mocerri P, Ducreux D, Dellamonica J. Myocarditis in a patient with COVID-19: a cause of raised troponin and ECG changes. *Lancet* 2020;395:1516.
35. Alsaied T, Tremoulet AH, Burns JC, et al. Review of cardiac involvement in multisystem inflammatory syndrome in children. *Circulation* 2021;143:78-88.
36. Valverde I, Singh Y, Sanchez-de-Toledo J, et al. Acute cardiovascular manifestations in 286 children with multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 infection in Europe. *Circulation* 2021;143:21-32.
37. Sanil Y, Misra A, Safa R, et al. Echocardiographic indicators associated with adverse clinical course and cardiac sequelae in multisystem inflammatory syndrome in children with coronavirus disease 2019. *J Am Soc Echocardiogr* 2021;34:862-76.
38. Matsubara D, Kauffman HL, Wang Y, et al. Echocardiographic findings in pediatric multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 in the United States. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:1947-61.
39. Sirico D, Basso A, Sabatino J, et al. Evolution of echocardiographic and cardiac magnetic resonance imaging abnormalities during follow-up in patients with multisystem inflammatory syndrome in

children. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2022;23:1066-74.

40. Arenas IA, Podesta CA, Issa O, Lin J, Brenes JC. Myocardial longitudinal strain, fitness, and heart failure risk factors in young adults. *Echocardiography* 2020;37:404-11.

41. Sirico D, Di Chiara C, Costenaro P, et al. Left ventricular longitudinal strain alterations in asymptomatic or mildly symptomatic paediatric patients with SARS-CoV-2 infection. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2022;23:1083-9.

42. Blondiaux E, Parisot P, Redheuil A, et al. Cardiac MRI in children with multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19. *Radiology* 2020;297:E283-8.

43. Bermejo IA, Bautista-Rodriguez C, Fraise A, et al. Short-term sequelae of multisystem inflammatory syndrome in children assessed by CMR. *JACC Cardiovasc Imaging* 2021;14:1666-7.

44. Prieto LM, Toral B, Llorente A, Coca D, Blázquez-Gamero D. Cardiovascular magnetic resonance imaging in children with pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 and heart dysfunction. *Clin Microbiol Infect* 2021;27:648-50.

45. Webster G, Patel AB, Carr MR, et al. Cardiovascular magnetic resonance imaging in children after recovery from symptomatic COVID-19 or MIS-C: a prospective study. *J Cardiovasc Magn Reson* 2021;23(1):86.

46. Ramcharan T, Nolan O, Lai CY, et al. Paediatric inflammatory multisystem syndrome: temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS): cardiac features, management and short-term outcomes at a UK tertiary paediatric hospital. *Pediatr Cardiol* 2020;41:1391-401.

47. Reffo E, Stritoni V, Di Salvo G. Inflammatory syndrome in children associated with COVID-19 complicated by acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2021;42:2136.

48. Liu PP, Blet A, Smyth D, Li H. The science underlying COVID-19: implications for the cardiovascular system. *Circulation* 2020;142:68-78.

49. El-Assaad I, Hood-Pishchany MI, Kheir J, et al. Complete heart block, severe ventricular dysfunction, and myocardial inflammation in a child with COVID-19 infection. *JACC Case Rep* 2020;2:1351-5.

50. Regan W, O'Byrne L, Stewart K, et al. Electrocardiographic changes in children with multisystem inflammation associated with COVID-19: associated with coronavirus disease 2019. *J Pediatr* 2021;234:27-32.e2.

51. Domico M, McCanta AC, Hunt JL, Ashouri N, Nugent D, Kelly RB. High-grade heart block requiring transvenous pacing associated with multisystem inflammatory syndrome in children during the COVID-19 pandemic. *HeartRhythm Case Rep* 2020;6:811-4.

52. Edelson DP, Sasson C, Chan PS, et al. Interim guidance for basic and advanced life support in adults, children, and neonates with suspected or confirmed COVID-19: from the Emergency Cardiovascular Care Committee and Get With The Guidelines-Resuscitation Adult and Pediatric Task Forces of the American Heart Association. *Circulation* 2020;141:e933-43.

53. Sohrahi C, Alsafi Z, O'Neill N, et al. World Health Organization declares global emergency: a review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). *Int J Surg* 2020;76:71-6.

54. Davies NG, Klepac P, Liu Y, Prem K, Jit M, Eggo RM. Age-dependent effects in the transmission and control of COVID-19 epidemics. *Nat Med* 2020;26:1205-11.

55. Lu X, Zhang L, Du H, et al. SARS-CoV-2 infection in children. *N Engl J Med* 2020;382:1663-5.

56. She J, Liu L, Liu W. COVID-19 epidemic: disease characteristics in children. *J Med Virol* 2020;92:747-54.

57. McArdle AJ, Vito O, Patel H, et al.; BATS Consortium. Treatment of multisystem inflammatory syndrome in children. *N Engl J Med* 2021;385:11-22.

58. Wright FL, Vogler TO, Moore EE, et al. Fibrinolysis shutdown correlation with thromboembolic events in severe COVID-19 infection. *J Am Coll Surg* 2020;231:193-203.e1.

59. Raval JS, Burnett AE, Rollins-Raval MA, et al. Viscoelastic testing in COVID-19: a possible screening tool for severe disease? *Transfusion* 2020;60:1131-2.

60. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE. Remdesivir for the treatment of Covid-19 – preliminary report. Reply. *N Engl J Med* 2020;383:994.

61. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, et al.; GU-US-540-5773 Investigators. Remde-

sivir for 5 or 10 days in patients with severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020;383:1827-37.

62. Godfred-Cato S, Bryant B, Leung J, et al. COVID-19-associated multisystem inflammatory syndrome in children - United States, March-July 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:1074-80.

63. Kaushik A, Gupta S, Sood M, Sharma S, Verma S. A systematic review of multisystem inflammatory syndrome in children associated with SARS-CoV-2 infection. *Pediatr Infect Dis J* 2020;39:e340-6.

64. Bowen A, Miller AD, Zambrano LD, et al. Demographic and clinical factors associated with death among persons <21 years old with multisystem inflammatory syndrome in children – United States, February 2020-March 2021. *Open Forum Infect Dis* 2021;8:ofab388.

65. Whitworth H, Sartain SE, Kumar R, et al. Rate of thrombosis in children and adolescents hospitalized with COVID-19 or MIS-C. *Blood* 2021;138:190-8.

66. Theocharis P, Wong J, Pushparajah K, et al. Multimodality cardiac evaluation in children and young adults with multisystem inflammation associated with COVID-19. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2021;22:896-903.

67. Jonat B, Gorelik M, Boneparth A, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children associated with coronavirus disease 2019 in a Children's Hospital in New York City: patient characteristics and an institutional protocol for evaluation, management, and follow-up. *Pediatr Crit Care Med* 2021;22:e178-91.

68. Penner J, Abdel-Mannan O, Grant K, et al. 6-Month multidisciplinary follow-up and outcomes of patients with paediatric inflammatory multisystem syndrome (PIMS-TS) at a UK tertiary paediatric hospital: a retrospective cohort study. *Lancet Child Adolesc Health* 2021;5:473-82.

69. 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.

70. Segers P, Rietzschel ER, Chirinos JA. How to measure arterial stiffness in humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2020;40:1034-43.