

PROTOCOLLO VACCINALE BAMBINI CON PREGRESSA MIS-C o MALATTIA DI KAWASAKI COVID-19 POSITIVA

Premessa

La Società Italiana di Pediatria, al fine di soddisfare le richieste pervenute dai Colleghi del territorio, circa la condivisione di una strategia di prevenzione vaccinale per i pazienti affetti da MIS-C oppure da Malattia di Kawasaki Covid-19 positiva, ha organizzato un tavolo tecnico, finalizzato ad elaborare uno specifico protocollo che sia da un lato operativo per dare indicazioni ai colleghi della pediatria dall'altro utile a raccogliere informazioni scientifiche ancora scarse.

Nell'ambito di queste indicazioni si vogliono raccogliere retrospettivamente dati clinici e biologici che possano fornire informazioni sulla migliore strategia di immunizzazione.

Background

La MIS-C è una sindrome relativamente rara, che colpisce solo lo 0,6% dei bambini entrati in contatto con SARSCoV-2 ed usualmente si presenta a 3–6 settimane di distanza dall'infezione acuta. Dai dati della letteratura emergono criteri diagnostici condivisi da alcune delle maggiori organizzazioni internazionali e dal OMS (1,2). incluso una variabilità fenotipica ed una molteplicità di trattamenti. Allo stato attuale delle conoscenze in Italia i criteri diagnostici sono stati definiti dalla Società Italiana di Reumatologia Pediatrica (ReumaPed) (3) e rispecchiano le posizioni dell'American College of Rheumatology (Arthritis & Rheumatology), che definiscono anche fattori prognostici e l'atteggiamento terapeutico più efficace in questi pazienti.

Mentre per quanto riguarda il Covid-19, la gravità del decorso clinico è associato alle comorbidità e allo stato immunologico del paziente, la MIS-C sembra colpire soggetti senza particolari comorbidità, fatta eccezione per l'obesità, e determina spesso una disfunzione multiorgano.

La MIS-C condivide caratteristiche comuni ad altre sindromi infiammatorie caratteristiche dell'età pediatrica, in particolare con la malattia di Kawasaki, le sindromi da shock tossico da stafilococco e streptococco, la sepsi batterica, la sindrome da attivazione macrofagica e la miocardite di eziologia differente.

La MIS-C non differisce molto dalla malattia di Kawasaki, anche se colpisce bambini generalmente più grandi (nel 70% oltre i 6 anni di età, con una età media intorno ai 10 anni), causa più frequentemente disfunzione ventricolare mentre il coinvolgimento coronarico risulta decisamente minore, e perché si presenta con un coinvolgimento multiorgano (neurologico, gastrointestinale, renale, cardiaco, ecc.) e con quadri di shock in una percentuale molto maggiore di pazienti. Fortunatamente la gran parte dei bambini con MIS-C va incontro a una completa guarigione.

I pazienti con pregressa MIS-C, costituiscono una popolazione particolare e fragile, sia perché non conosciamo le basi immunologiche che determinano tali manifestazioni infiammatorie sia perché non sappiamo se un'eventuale reinfezione da SARS-CoV2 possa generare nuovamente

una grave risposta infiammatoria sistemica. A fronte quindi di una maggiore esigenza di proteggerli, per una almeno teorica possibilità di recidiva da re-infezione, si deve considerare che ancora nessuno studio ha valutato la sicurezza e immunogenicità dei vaccini nei soggetti che hanno presentato questa manifestazione clinica in corso di infezione da SARS-CoV2. D'altra parte, invece, ci sono recenti studi USA e francesi che riportano la capacità della vaccinazione di prevenire l'insorgenza della MIS-C (4,5). Dati molto sporadici riportano invece la possibilità di rarissime forme di MIS-V: sindromi infiammatorie post vaccino. (6)

Criteri di inclusione e di esclusione

Vengono inclusi nello studio:

i soggetti di età compresa tra 5 e 18 anni che hanno presentato:

- una sindrome definita come MIS-C (secondo i criteri in calce al protocollo) o malattia di Kawasaki e
- presenza di infezione documentata da SARS CoV-2 (tampone molecolare o antigenico positivo 15 giorni prima o dopo la diagnosi) e
- consenso informato dei genitori alla vaccinazione e agli esami ematici.

Vengono esclusi dallo studio:

i soggetti con assenza di anticorpi anti SARS CoV-2 e test antigenico/molecolare non documentato.

Obiettivi

Valutare immunogenicità e reattività del vaccino a mRNA Comirnaty (Pfizer) in una coorte di bambini e adolescenti con pregressa sindrome MIS-C o malattia di Kawasaki correlata al Covid-19.

Come obiettivo secondario si vogliono confrontare due diverse strategie (basate su un diverso intervallo temporale dalla diagnosi di MIS-C o MK Covid-positiva) al fine di determinare la strategia vaccinale più vantaggiosa, e garantire ai pazienti affetti da MIS-C oppure da Malattia di Kawasaki Covid-19 positiva, la migliore protezione contro il SARS-CoV-2.

Il protocollo prevede che, presso le Strutture Ospedaliere di riferimento, venga garantito uno specifico percorso assistenziale, caratterizzato sia dalla esecuzione della vaccinazione Covid-19, che dal successivo follow-up clinico.

Timing vaccinale

I pazienti affetti da MIS-C oppure da Malattia di Kawasaki Covid-19 positiva, vengono divisi in due gruppi a seconda del momento in cui hanno presentato la sindrome, in base al seguente schema vaccinale:

MIS-C <i>oppure</i> Malattia di Kawasaki Covid positiva	Dopo sei mesi dalla diagnosi	Dopo dodici mesi dalla diagnosi
	Una dose di vaccino Covid-19*	Due dosi di vaccino Covid-19*

- * - Soggetti di età compresa fra 5 e 11 anni (cioè da 5 a meno di 12 anni di età) anni 0,2ml/dose di Comirnaty 10 microgrammi/dose
- Soggetti di età pari o superiore a 12 anni 0,3ml/dose di Comirnaty 30 microgrammi/dose

Definizione del follow-up

Ai genitori dei pazienti eleggibili sarà proposto il consenso informato (vedi allegato), attraverso il quale verranno spiegate le finalità e gli obiettivi principali (T0).

Successivamente i pazienti verranno sottoposti a prelievo ematico e a vaccinazione (T0).

Sono previste quattro visite di follow-up a breve e lungo termine denominate rispettivamente T1 (a 21 giorni dalla prima vaccinale), T2 (a 28 giorni dalla prima dose vaccinale), T3 (a 180 giorni dalla prima dose vaccinale) e T4 (a 360 giorni dalla prima dose vaccinale). Tali visite, che rientrano nella pratica clinica routinaria, prevedono anamnesi, visita clinica e l'esecuzione di un prelievo di sangue.

Per tutti i pazienti ai tempi T0, T1, T2, T3, T4, nell'ambito di un prelievo di sangue di controllo previsto come da buona pratica clinica dal percorso assistenziale, si procederà a prelevare un'aliquota aggiuntiva pari a 6 ml per procedere allo studio del profilo citochimico e della risposta cellulare specifica contro il virus indotta dall'infezione e dal vaccino.

Gli esami che verranno presi in considerazione ai fini dello studio, ma che rientrano nell'ambito della buona pratica clinica, sono: il dosaggio delle immunoglobuline (IgG, IgA, IgM) a tutti i pazienti al T0, l'emocromo a tutti i pazienti al T0, T3, T4. Questi in particolare forniscono informazioni di base sulle condizioni immunologiche di questi pazienti.

I partecipanti che interromperanno eventualmente lo studio verranno contattati telefonicamente per la raccolta dei dati di sicurezza del vaccino.

Raccolta dei dati

Per ogni paziente verranno raccolte informazioni anamnestiche (data di nascita, patologie di base, tipo di terapia immunosoppressiva o antiretrovirale e durata, vaccinazioni eseguite, altre terapie in atto); verrà effettuato l'esame obiettivo con rilevazione di parametri antropometrici (peso, altezza, BMI), parametri vitali (FC, FR, SaO₂ in aria ambiente).

Alle visite T0, T1, T2, T3 e T4 verranno eseguiti esami di laboratorio:

PARAMETRI E PROCEDURE	T0	T1 +21gg	T2 +28gg	T3 +180gg	T4 +360gg
	1° dose vaccino anti SARS-CoV2	2° dose vaccino anti SARS-CoV2			
	Consenso informato, parametri vitali visita clinica, esami ematici.	Visita clinica Parametri vitali Esami ematici.	Visita clinica Parametri vitali, esami ematici.	Visita clinica Parametri vitali esami ematici.	Visita clinica Parametri vitali esami ematici.
RACCOLTA DATI CONTINUA	Eventi avversi Giorni ospedalizzazione Sorveglianza infettiva				
ESAMI DI LABORATORIO					
	BIOCHIMICA				
IgA / IgG / IgM	X				
	EMATOLOGIA				
Emocromo	X			X	X
	IMMUNOGENICITÀ E MARKER GENETICI				
Ab anti Sars-Cov2	X	X	X	X	X
Neutralizzanti PRNT	X	X	X	X	X
Immunofenotipo e sorting (con cell. B e T Sars-Cov2 specifiche)	X	X	X	X	X
Proteomica	X	X	(X)	(X)	(X)
Trascrittomica	X	(X)	(X)	(X)	(X)

Valutazione dell'Immunogenicità

Prelievi ematici per l'esecuzione degli anticorpi anti Sars-Cov2 con IgG e valutazione degli anticorpi neutralizzanti, valutazione dell'immunofenotipo T e B, saranno effettuati al momento della prima vaccinazione al T0, al momento della seconda vaccinazione al T1 (o in ogni caso dopo 21 gg: +21gg), dopo 7 giorni dalla seconda dose (T2) (+28gg solo in coloro che fanno 2

dosi), dopo 6 mesi dalla seconda dose (T3 o dopo 6 mesi dalla dose unica T2b) e dopo 12 mesi dalla seconda dose vaccinale (T4 o dopo 12 dalla unica dose T3b). Verranno inoltre caratterizzate fenotipicamente le cellule B e T di memoria Sars-Cov-2 specifiche tramite FACS (T0, T1, T2, T3, T4), e i markers proteomici (T0, T2, successivamente stoccato il campione agli altri time points per eventuali studi di proteomica (x)) e di espressione genica (T0, successivamente stoccato il campione agli altri time points per eventuali studi di espressione genica (x)) correlati alla risposta vaccinale tramite tecnologia multiplex e Fluidigm rispettivamente (7).

Valutazione della sicurezza

I soggetti vaccinati saranno osservati per 30 minuti dopo la vaccinazione per valutare l'insorgenza di possibili eventi avversi immediati. In seguito verranno registrati tutti i segni e sintomi che compaiano nella settimana successiva alla somministrazione, che verranno classificati in base alla loro severità. Ai genitori verrà consegnato un diario (Allegato 1 ed Allegato 2) dove si chiederà di registrare qualsiasi evento avverso locale o sistemico che appaia dopo la somministrazione del vaccino, oltre che i farmaci eventualmente somministrati. I pazienti che presentano eventi avversi, inclusi eventuali valori anomali di laboratorio, verranno trattati in accordo alla pratica clinica standardizzata. Il personale medico coinvolto nello studio – oltre a essere disponibile per un consulto - sarà responsabile di registrare l'evento, indicarne il grado di gravità sulla base della classificazione degli eventi avversi del PACTG ed identificarne la possibile correlazione con la vaccinazione. Per l'analisi degli eventi avversi, tutti gli eventi medici occorsi in un periodo di 30 giorni dopo la vaccinazione verranno registrati come potenziali eventi avversi, per la correlazione di probabilità con il farmaco verrà applicato l'algoritmo di Jones. Un'analisi statistica osservazionale degli eventi avversi verrà effettuata per eventi di grado 1-3. Nell'eventualità di un evento di grado 4, un'analisi ad interim verrà prontamente attuata. Ogni evento medico indesiderato e/o inaspettato che si verifichi in un paziente durante la messa in atto del protocollo, deve essere registrato come evento avverso, anche se non vi sia evidenza di una relazione con le procedure dello studio.

Definizione di conclusione dello studio

Per il singolo paziente lo studio terminerà in corrispondenza della visita di follow-up a 12 mesi dalla vaccinazione.

Referenti del protocollo

Palma Paolo (mail: paolo.palma@opbg.net), Chiara Azzari (mail: chiara.azzari@unifi.it), Angelo Ravelli (mail: angeloravelli@gaslini.org).

Partecipanti elaborazione del protocollo

Palma Paolo, Chiara Azzari, Angelo Ravelli, Guido Castelli Gattinara, Elena Bozzola, Giovanni Vitali Rosati, Pietro Buono, Vincenzo Tipo, Andrea Siddu, Rocco Russo.

Centri attualmente disponibili a mettere in atto il protocollo

- Ospedale Santobono di Napoli (Referente: Vincenzo Tipo enzotipo@libero.it)
- Ospedale Bambino Gesù di Roma (Referente: Paolo Palma paolo.palma@opbg.net)
- Ospedale Meyer di Firenze (Referente: Chiara Azzari chiara.azzari@unifi.it)
- Ospedale Gaslini di Genova (Referente: Angelo Ravelli angeloravelli@gaslini.org)

N.B. l'elenco dei suddetti centri potrebbe essere soggetto ad ulteriori integrazioni in rapporto alla disponibilità delle specifiche Strutture, che ne facessero esplicita richiesta inviando mail a presidenza@sjp.it

Procedure per la messa in atto del protocollo

I Colleghi che hanno in carico assistenziale i pazienti con MIS-C oppure da Malattia di Kawasaki Covid-19 positiva, possono contattare i Referenti delle Strutture Ospedaliere per concordare le modalità per la messa in atto del suddetto protocollo.

Qualora non fosse disponibile un laboratorio locale per lo stoccaggio dei PBMC e del plasma è possibile contattate il dott. Paolo Palma paolo.palma@opbg.net (Clinical Immunology and Vaccinology lab- University of Rome Tor Vergata, E Nord Tower, Room E434 Via Montpellier 1, Roma, 00133 Phone: +39 0672596635)

BIBLIOGRAFIA

1 CDC - Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) - <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp>

2 WHO - Living guidance for clinical management of COVID-19 23 November 2021 COVID-19: Clinical care <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-2>

3 Henderson LA et al. Arthritis Rheumatol. 2021 Apr;73(4):e13-e29. doi: 10.1002/art.41616.

4 Zambrano LD et al. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2022 Jan 14;71(2):52-58.)

5 Levy M et al JAMA 2022;327:281-3,

6 Yalcinkaya R et al. Pediatr Infect Dis J. 2021 Dec 14. doi: 10.1097/INF.0000000000003432.

7 Cotugno N et al. Cell Rep 2021

MIS-C definizione:

soggetto di età <21 anni che presenta febbre (>38,0°C per ≥24 ore), esami di laboratorio di infiammazione (valori elevate di uno o più esami quali: proteina C-reattiva, VES, fibrinogeno, procalcitonina, d-dimero, ferritina, LDH, interleuchina 6 (IL-6), neutrofili elevati, linfociti ridotti e albumina bassa), evidenza di malattia clinicamente grave con coinvolgimento multisistemico (>2) degli organi (cardiaco, renale, respiratorio, ematologico, gastrointestinale, dermatologico o neurologico); con assenza diagnosi alternativa plausibile; e con documentazione di infezione attuale o recente da SARS-CoV-2 (RT-PCR, sierologia o test antigenico).

ALLEGATO 1

Diario personale degli eventi avversi

Data visita ____/____/____	Paziente: _____	Visita n°	Pz ID:
--------------------------------------	---------------------------	------------------	---------------

Contattare il medico se le reazioni presentano grado 3 o 4. Ricorda di portare questo diario al prossimo appuntamento.

Grado delle reazioni

	Grado 1 media	Grado 2 moderata	Grado 3 severa	Grado 4 grave
Raffreddore e/o brividi	Nessuna o limitate cure sono necessarie	Sintomatologia prolungata (più di 6 ore). Sono necessarie continue cure	Severe e continue cure con prescrizione di farmaci sono necessarie	Ricovero
Malessere e/o stanchezza	Medio e passeggero	Costretto a letto ½ giornata per 1 o 2 giorni.	Costretto a letto ½ giornata per più di 2 giorni	Ricovero
Dolore muscolare	Nessuna limitazione delle attività quotidiane	Debolezza muscolare, moderata riduzione delle attività quotidiane e difficoltà a salire le scale	Severa riduzione delle attività quotidiane e impossibilità a salire le scale	Ricovero
Mal di testa	Medio, nessuna o limitata cura	Sono necessarie cure maggiori di quelle previste ed eventualmente prescrizioni di farmaci	Severo con riduzione delle attività quotidiane e/o ripetute cure con prescrizioni di farmaci	Ricovero
Faringodinia	Medio, nessuna difficoltà a deglutire	Difficoltà a deglutire, ma in grado di mangiare e bere per non più di 2 giorni	Non in grado di deglutire cibi solidi	Ricovero
Vomito	Meno di 4 volte al giorno o meno di una settimana	4 o più volte al giorno o più di una settimana.	Incapace di bere e mangiare	Ricovero

	12 ore	Giorno 1	Giorno 2	Giorno 3	Giorno 4	Giorno 5	Giorno 6	Giorno 7
Data								
Temperatura corporea °C								
Raffreddore e/o brividi								
Disagio e/o stanchezza								
Dolore muscolare								
Mal di testa								
Faringodinia								
Vomito								
Terapie – esclusa la terapia di base								
	Dose	Dose	Dose	Dose	Dose	Dose	Dose	Dose
1								
2								
3								

ALLEGATO 2
Reazioni locali

Data visita ___/___/___	Paziente: _____	Visita n°	Pz ID:
-----------------------------------	---------------------------	------------------	---------------

	Grado 1 medio	Grado 2 moderato	Grado 3 severo	Grado 4 grave
Dolore muscolare nel sito di iniezione (non cutaneo)	Lieve, nessun trattamento o eventualmente solo un trattamento sintomatico	Moderato, necessarie ripetute medicazioni.	Severo, necessarie ripetute medicazioni con prescrizione di farmaci di fascia A o B	Ricovero
Prurito o altra irritazione nel sito di iniezione	Lieve, nessun trattamento o eventualmente solo un trattamento sintomatico	Moderato, necessarie ripetute medicazioni.	Severo, necessarie ripetute medicazioni con prescrizione di farmaci di fascia A o B	Ricovero

Sintomi locali – assegnare un grado e una misura del sintomo (se non compare nessun sintomo segna 0)								
	12 ore	Giorno 1	Giorno 2	Giorno 3	Giorno 4	Giorno 5	Giorno 6	Giorno 7
Dolore in corrispondenza del sito di iniezione								
Prurito o irritazione in corrispondenza del sito di iniezione								
Rossore	/__cm	/__cm	/__cm	/__cm	/__cm	/__cm	/__cm	/__cm
Vescicola a contenuto liquido	/__cm	/__cm	/__cm	/__cm	/__cm	/__cm	/__cm	/__cm
Vescicola ematica	/__cm	/__cm	/__cm	/__cm	/__cm	/__cm	/__cm	/__cm
Gonfiore in corrispondenza del sito di iniezione	/__cm	/__cm	/__cm	/__cm	/__cm	/__cm	/__cm	/__cm

ESAMI DI LABORATORIO

Data Visita: ____ / ____ / ____	Paziente: <input type="checkbox"/> in trattamento con _____ <input type="checkbox"/> Controllo Sano	Visita n°	Pz ID:
---	---	------------------	---------------

Emocromo	Risultato	Range
Emoglobina	g/dl	12 – 16
Globuli rossi	$\times 10^6/\mu\text{L}$	4.00 – 5.00
Globuli Bianchi	$\times 10^3/\mu\text{L}$	6.00 – 16.00
Neutrofili	$\times 10^3/\mu\text{L}$	
Linfociti	$\times 10^3/\mu\text{L}$	
Monociti	$\times 10^3/\mu\text{L}$	
Eosinofili	$\times 10^3/\mu\text{L}$	
Basofili	$\times 10^3/\mu\text{L}$	
Piastrine	$\times 10^3/\mu\text{L}$	150 – 450
Biochimica		
Creatinina	mq/dl	0.40 – 0.90
BUN	mg/dl	9 – 21
CPK	UI/L	32 - 294
AST (GOT)	UI/L	5 – 40
ALT (GPT)	UI/L	5 – 40
GGT	UI/L	5 - 45
PCR	mg/dl	0-0,5

Immunologia			
Sottopopolazioni Linfocitarie			
CD3+			
CD4+			
CD8+			
CD19+			
CD16+CD56+			

Immunofenotipo T			
Tfh			
Immunofenotipo B			
B transizionali			
B mature			
B memory			
plasmacellule			

Data: ____ / ____ / ____ (gg/mm/aa) Firma: _____ Nome in stampatello: _____