



MIS-A

Fredrik Kahn

Senior Consultant, MD, PhD

Department of Infectious
Diseases, SUS and Division of
Infection Medicine, Lund
University



PIMS-TS

- *Pediatric inflammatory Multi-system Syndrome Temporally associated with SARS-CoV2 pandemic*

MIS-C

- *Multisystem Inflammatory Syndrome in Children*



Hyperinflammation
post-COVID

- **Similarities with known disease entities like**
 - Kawasaki Disease (KD)
 - Toxic shock syndrome (TSS)
 - Macrophage activation syndrome (MAS)/secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH)

Case Definition for MIS-A (CDC)

≥21 years

Hospitalized for ≥24 hours, or with
an illness resulting in death

Not having a more likely alternative
diagnosis for the illness



Case Definition for MIS-A (CDC)

I. Clinical Criteria

- Fever (≥ 38.0 C) and at least THREE of the following clinical criteria. At least ONE must be a primary clinical criterion.
 - A. **Primary clinical criteria**
 1. Severe cardiac illness
 2. Rash AND non-purulent conjunctivitis



Case Definition for MIS-A (CDC)

- B. Secondary clinical criteria**
1. New-onset neurologic signs and symptoms
 2. Shock or hypotension not attributable to medical therapy (e.g., sedation, renal replacement therapy)
 3. Abdominal pain, vomiting, or diarrhea
 4. Thrombocytopenia (platelet count <150,000/ microliter)



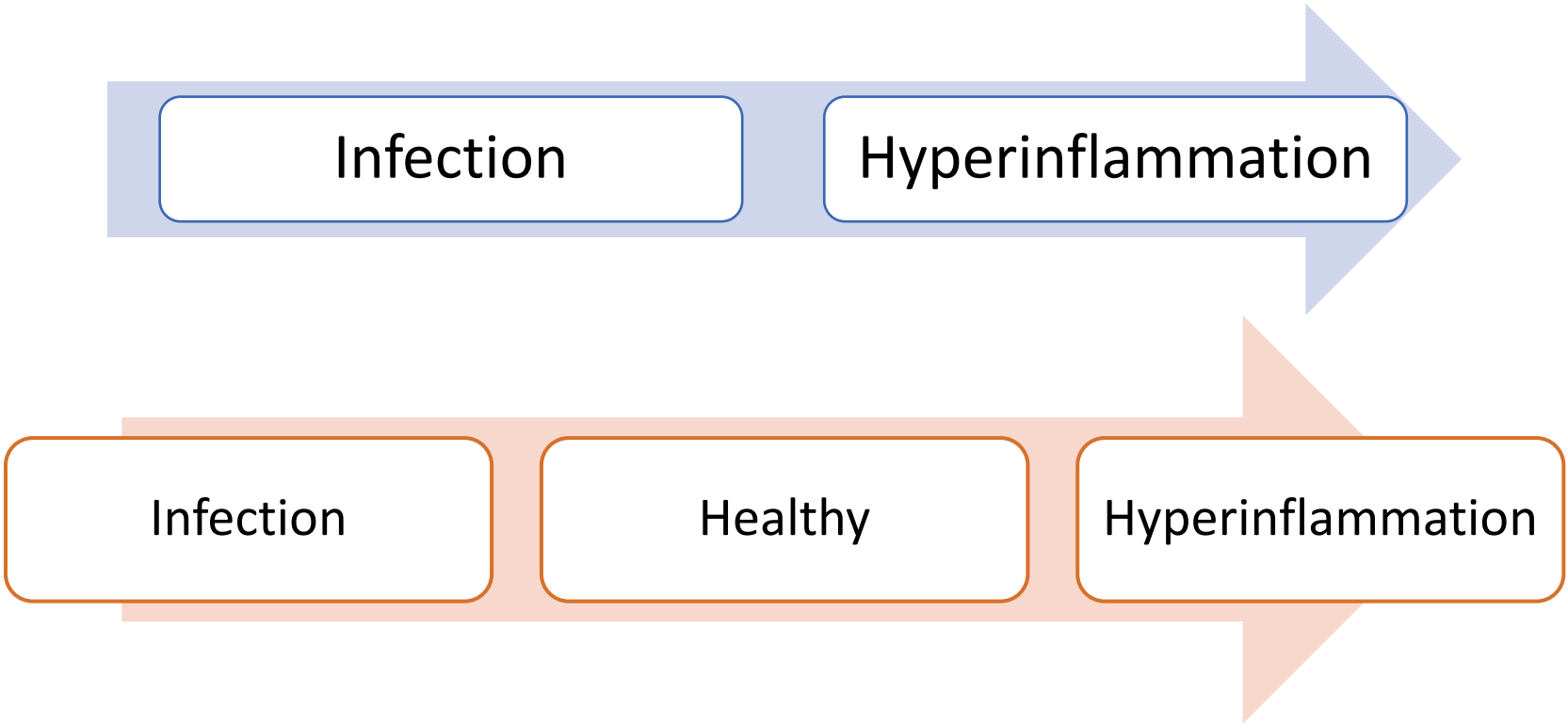
Case Definition for MIS-A (CDC)

II. Laboratory evidence

The presence of laboratory evidence of inflammation AND SARS-CoV-2 infection.

- A. Elevated levels of at least TWO of the following: CRP, ferritin, IL-6, ESR, PCT
- B. A positive SARS-CoV-2 test for current or recent infection by RT-PCR, serology, or antigen detection

Timeline



Several unanswered questions related to MIS-A

Incidence?

- Likely underdiagnosed due to overlapping symptoms with severe COVID-19, especially in patients with several comorbidities.

Pathophysiology

- Antibody-mediated process or dysregulated immune response?

Patient characteristics

- **Swedish National MIS-C study**
- N=133

Total cohort of patients	9.3yrs mean age
0-6 years	28 %
7-12 years	45 %
13-18 years	27%
Male sex	61%

Symptoms

- Swedish MIS-C study
- N=133

	%
Fever	99
Abdominal pain	70
Vomiting	55
Non-purulent conjunctivitis	52
Rash	51
Diarrhea	44
Headache	42
Lethargy	30
Lymphadenopathy	20
Edema	19
Reddened lips	17
Sore throat	16
Irritability	12
Affected mucus membranes	9.1
Dyspnea	8.3
Cough	6.7
Joint pain	6.1
Scaly skin	4.5
Encephalopathy	3.8
Seizures	1.5

MIS-A

- Metaanalysis by Patel et al (n=221) [included cases 18-21 years old]
 - Male 70%
 - Age (IQR) 21 (19-34)
 - Previous symptomatic COVID-19 68%
 - Underlying medical condition 42%
 - Fever 96%
 - GI 83%
 - Cardiovascular 87%
 - Cardiac dysfunction 54%
 - Thrombocytopenia 49%
 - Lymphopenia 86%
 - ICU 57%
 - Death 7%

Work-up

UTREDNING MIS-C:

Provpaket 1: Initial provtagning på patient där MIS-C övervägs, tas även vid låg misstanke: (om misstanken är stark, ta direkt provpaket 2)

Hb, LPK, TPK, diff, CRP, ASAT, ALAT, krea Na, K, alb
-Om dessa prover är normala - överväg annan diagnos
-Om dessa prover ger misstanke om MIS-C, komplettera med provpaket 2

Provpaket 2: vid måttlig-stark misstanke/inläggning:

Hb, LPK, TPK, diff, CRP, ASAT, ALAT, krea, Na, K, alb (=provpaket 1)
plus

PCR SARS-CoV2, IgG SARS-CoV2
Procalcitonin, SR
Blodgas inkl laktat
D-dimer, fibrinogen, APTT, PK,
Troponin (T/I), NT-proBNP
Kalcium, ferritin, amylas, LD, bilirubin, CK,
Blododling och annan mikrobiell utredning, ex urinsticka + odling, överväg faecesodling, svalgodling beroende på symptombild. Serologier
+ extra rör för serologier innan ev. IVIG

Provpaket 3, att överväga vid försämring/oklar diagnos:

-Vid misstanke om HLH: ex löslig IL2-rec (CD25), IL-18, IFN γ , triglycerider
-Ytterligare utvärdering av koagulation enl. lokala rutiner
-Vid misstänkt annan reumatisk sjukdom, ev. ANA, ANCA

Undersökningar vid inläggning för MIS-C, men ska också övervägas för differentialdiagnostik.

-Lungröntgen; (Infiltrat? Pleuravätska?)
-EKG; (Vid MIS-C görs EKG dagligen på avd)
-Hjärteko; (sällan akut) Myokardit? Kranskärlspåverkan? Perikardvätska?
-Om buksymptom; ultraljud buk och ev. kirurgbedömning
(Appendicit? Kolit? Ileit? Organförstoring? Lymfkörtelförstoring? Ascites?)
-Vid neurologiska symtom: överväg LP; EEG och neuroradiologi
-Annan relevant utredning beroende på allvarlighetsgrad och differentialdiagnoser, ex DT.

Kontroll och övervakning: EKG dagligen, tempkurva, vitala parametrar, vätskelista, vikt 1-2ggr/dag (risk för övervätskning).

Treatment

Extrapolated from MIS-C

No evidence-based
treatment guidelines for
MIS-A

Severity:

A. Mild

B. Moderate

C. Severe

Svårighetsgrad	Behandling För doser se nästa sida
Lindrig Cirkulatoriskt stabil Vitalparametrar ua	IVIG och ev steroider ASA Överväg trombosprofylax, se nästa sida Antibiotika
Måttlig Kliniskt stabil men klinik och prover talande för svårare sjukdom	IVIG och steroider ASA Överväg trombosprofylax, se nästa sida Antibiotika
Svår Instabil, organhotande hjärtpåverkan med hypotension eller sänkt ejektionsfraktion IVA vård el motsvarande	IVIG, steroider och Kineret (= trippelbehandling) Trombosprofylax Antibiotika Inotrop stöd?

Treatment

LÄKEMEDEL	DOS
Vätskebolus (vb)	Ringer Acetat 10ml/kg kan upprepas med försiktighet Albumin 5%, 5-10ml/kg vid hypotoni trots vätskebolus
Febernedsättande (vb)	Paracetamol 15 mg/kg x 4 Ibuprofen 5-10 mg/kg x 3
Antibiotika ¹	Förslagsvis, Cefotaxim 50 mg/kg x 3
Ivlg ²	2 g/kg som en engångsdos, långsam infusion under 12 h; uppdelat på 2 doser à 1g/kg om tecken på hjärtpåverkan.
Acetylsalicylsyra ²	Trombyl 2-5 mg/kg/d
Kortikosteroider ³	Solu-Medrol 2 eller 30 mg/kg/d i.v. (max 1g), upprepas i 1-3 dagar. Alternativt prednisolon 2mg/kg/d po.
Magskydd	Esomeprazol 20-40 mg x1 /d
Antikoagulantia ⁴	Fragmin 50-100 E/kg x1 (max 5000 E) (om TPK >75, fibrinogen > 2,0 och inga blödningssymtom).
Anakinra ⁵ (efter samråd Barnreuma)	Vid hjärtpåverkan överväg Kineret™ (anakinra) 5-10mg/kg/d fördelat på 4 doser intravenöst i 2-4 dagar. Därefter subcutant.



Experience from Skåne

- Multidisciplinary conferences every day /3-times weekly
 - ID
 - Intensive care
 - Rheumatology
 - Paediatric rheumatology
 - Pulmonology

Experience from Skåne

MIS-C 40 cases

MIS-A 6 cases (3 male, 3 female)

Incidence

- MIS-C 12.8 / 100 000 inhabitants;
 - 191 / 100 000 SARS-CoV-2 positive
- MIS-A 0.56 / 100 000 inhabitants
 - 4.8 / 100 000 SARS-CoV-2 positive

Age 19-69 years



41 year old male
seeking the ED

- COVID-positive and ill for 10-12 days
- 1 month later to ED with 5 days with fever and nausea, 2 days with diarrhea x1-2
- 39°C, HF 125, BP 100/60
- Creatinine 200, Hyponatremia 125, CRP 289, Leukocytes 11.7, lactate 2.1
- NSAID induced ATN?
- Gastroenteritis?
- Ctx, Crystalloids



24 hours later

- BP 85/55, HF 120, SpO2 97%
- Norephinephrine started
- CRP 265, PCT 23, Creatinine 349 Pro-BNP >35000, TnT 217, Lactate 1.8, Ferritin 2378, D-dimer 3.0, Fibrinogen >9.0, Lymfocytes 0.6, IL-6 367
- U-sound lungs some B-lines
- UCG LVEF 20-30%



Treatment

- MIS-A
- Meropenem
- Solu-Medrol 1g
- Anakinra 100mgx4
- IVIG 1g/kg over 12 hours
- LMWH prophylaxis
- ASA (given to this patient but not to all)



Another 2 days

- LVEF 30-40%
- Solu-Medrol 2mg/kg divided in 3 doses
- Taper kineret when stablized
- Antibiotics until negative blood culture or 5 days.

	Arrival	Day 1	Day 2	Day 3	Day 5
Treatment	Ab	+	+	+	+
CRP	289	227	251	165	55
PCT	-	23	21	20	
IL-6	-	367	43	-	-
Lymphocytes	-	0.6	0.5	-	-
Platelets	-	217	260	305	
Creatinine					
ProBNP	-	>35000	>35000	29804	6278
TnT	-	217	117	-	29
Fibrinogen	-	>9.0	8.9	-	-
D-dimer	-	3.0	3.2	-	1.9
Ferritin	-	2378	2327	-	-



10 days later

- Normal UCG LVEF >55%
- Discharged from hospital