

# KAWASAKI & PIMS

---

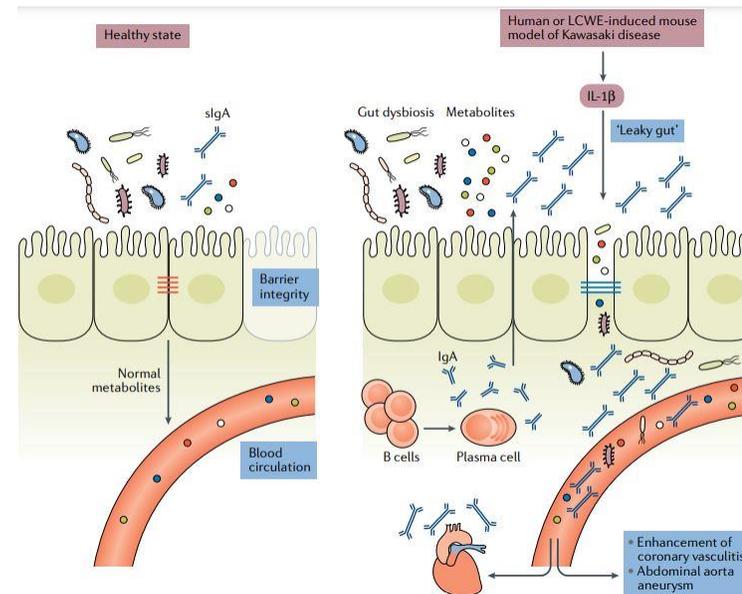
LÉA BERGEZ

22/12/23

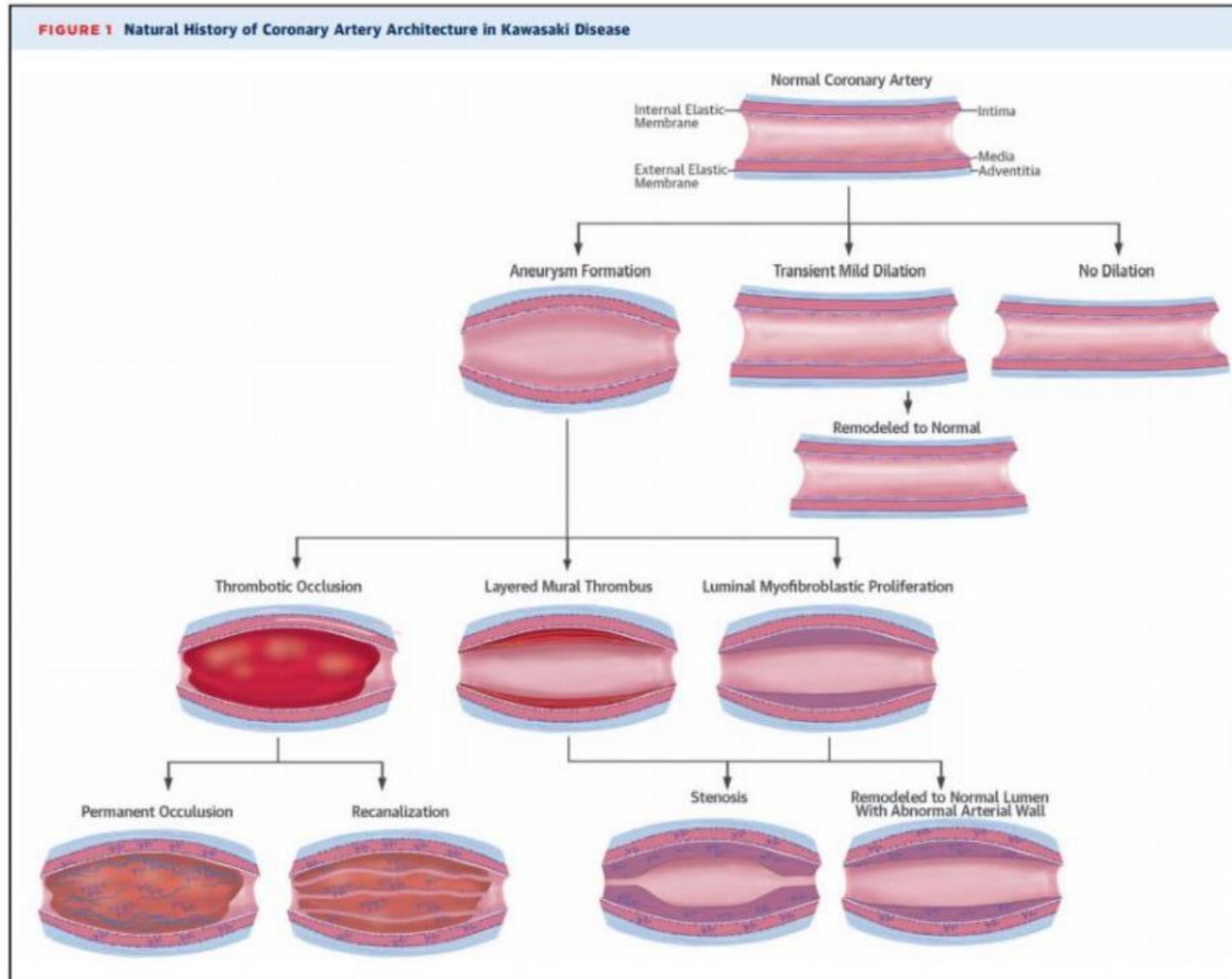
ASSISTANTE CARDIOLOGIE PÉDIATRIQUE CHU NANTES

# Généralités

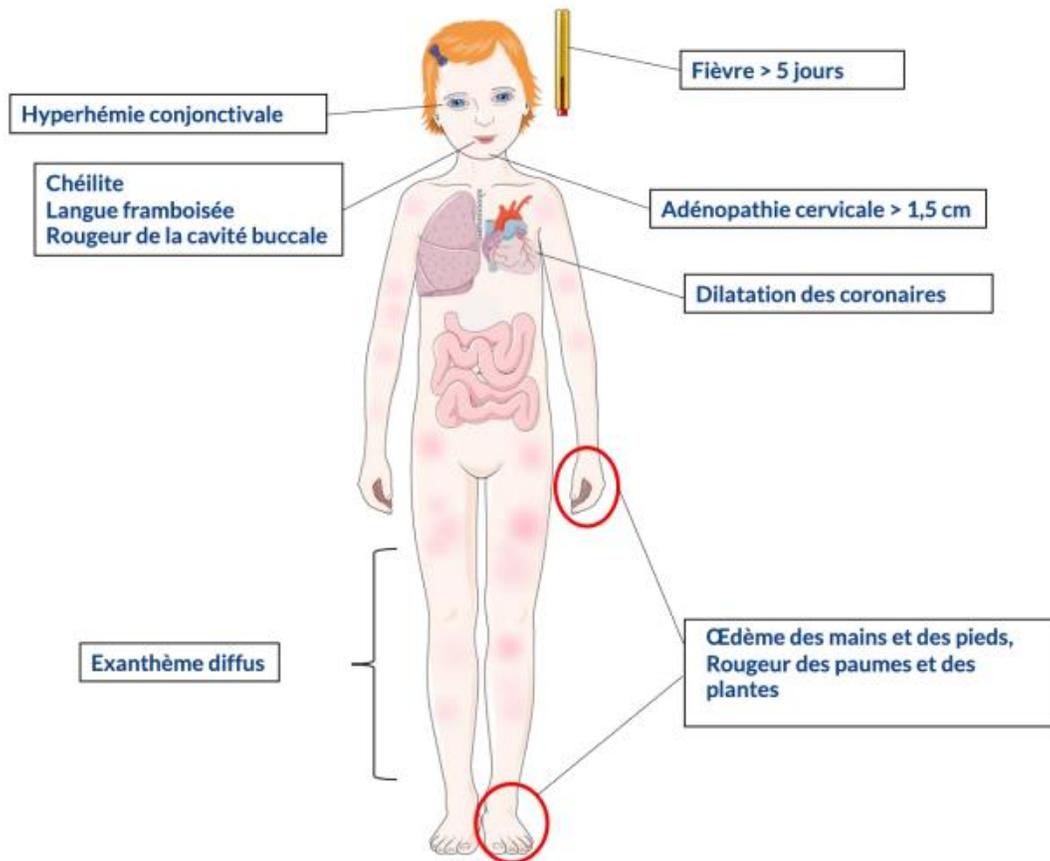
- 1967 : M. Tomisaku Kawasaki à Tokyo
- 9/100 000 France v/s 265 au Japon
- Trigger viral, prédisposition génétique
- Atteintes coronaires : 4%
- Anévrismes géants : 1%
- 5% des SCA de moins de 40 ans



# Vascularite en 3 phases

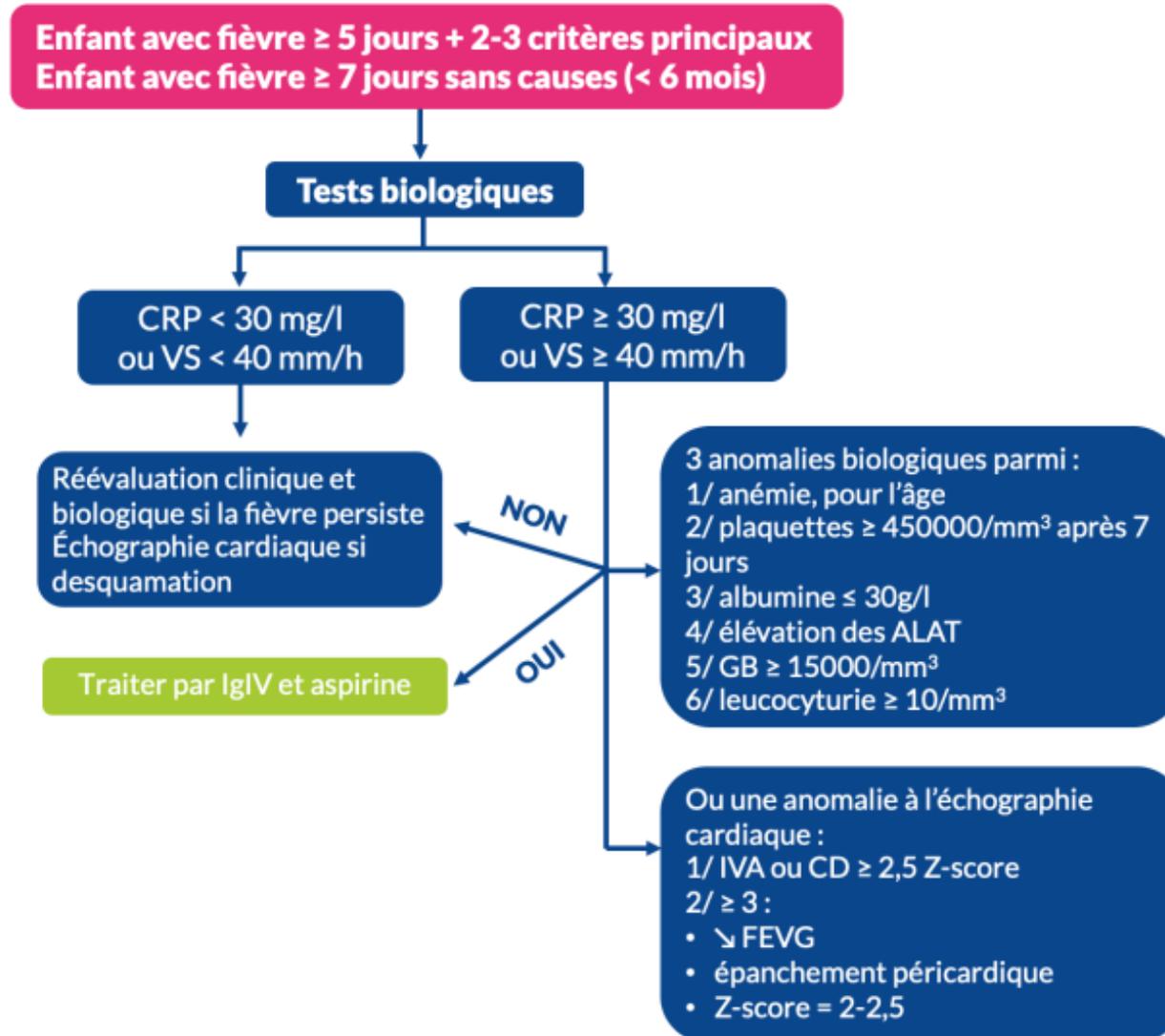


# Critères diagnostiques



SCORE	Description		Seuil prédictif de non-réponse	Se	Sp
Egami (2006)	Age ≤ 6 mois ALAT ≥ 80 UI/L Plaquettes ≤ 30.10 <sup>4</sup> UI/L CRP ≥ 80 mg/L Début depuis ≤ 4 jours	(1 point) (2 points) (1 point) (1 point) (1 point)	≥ 3 points sur 6	51%	71%
Sano (2007)	Bilirubine totale ≥ 0.9 mg/dL ASAT ≥ 200 IU/L CRP ≥ 70 mg/L	(1 point) (2 points) (1 point)	≥ 2 points sur 3	14%	86%
Kobayashi (2006)	Natrémie ≤ 133 mmol/L ASAT ≥ 100 IU/L Plaquettes ≤ 300 000 G/L CRP ≥ 100 mg/L Neutrophiles ≥ 80% Début depuis ≤ 4 jours Age ≤ 12 mois	(2 points) (2 points) (1 point) (1 point) (2 points) (2 points) (1 point)	≥ 5 points sur 11	43%	83%
Kawanet (2020)	ALAT ≥ 30 UI/L Hépatomégalie Lymphopénie < 2400/mm <sup>3</sup> Délai de traitement < 5 jours	(1 point) (1 point) (1 point) (1 point)	≥ 2 points sur 4	77%	60%

# Arbre décisionnel de traitement



# Thérapeutique

---

- **Immunoglobulines IV** 2 g/kg dose unique
  - **Aspirine** : Dose anti-inflammatoire (50 mg/kg/j en 4 prises) jusqu'à > 48h après sortie de phase inflammatoire (apyrexie et diminution CRP) puis Dose anti-aggrégante (50 mg/j chez les < 1 an, 100 mg/j chez les > 1 an) pendant au moins 6 semaines
  - **Corticothérapie** D'emblée si forme à risque
    - Âge < 1 an → SAM → Choc → Anévrisme au diagnostic
- Secondairement si fièvre et/ou CRP élevée à plus de 36h des Ig IV , associée à 2e cure d'Ig IV •

# Corticothérapie

---

- Méthylprednisolone 0,8 mg/kg/12h IVSE pendant 5 à 7 jours ou jusqu'à normalisation de la CRP puis relai par prednisone ou prednisolone per os 2 mg/kg/j décroissance sur la 2ème et 3ème semaine puis arrêt.
- Ou bolus de méthylprednisolone de 10 à 30 mg/kg/24h IV pendant 3 jours (max 1 g/j) puis relai per os 2 mg/kg/j pendant 4 jours ou jusqu'à normalisation de la CRP puis décroissance sur la 2ème et 3ème semaine puis arrêt

Intensification thérapeutique si **résistance** : 2<sup>e</sup> cure IgIV/corticothérapie/  
infiximab /anakinra.

# ECG et échographie cardiaque : Les examens de référence

---

## Myocardite-péricardite-coronarite

- Myocardite avec possible insuffisance ventriculaire gauche sévère (état de choc: 7% des Kawasaki)
- Troubles conductifs et troubles du rythme par inflammation du tissu de conduction
- Péricardite et épanchement péricardique
- Coronarite avec dilatation des artères coronaires, anévrismes coronaires, infarctus, rupture d'anévrismes

Fuites valvulaires par inflammation des valves cardiaques et particulièrement la valve mitrale (1 %) mais aussi de la valve aortique

# Taille des anévrismes selon le Z score

---

Coronaire normale	Z score < 2
Dilatation	$2 \leq Z \text{ score} < 2.5$
Petit anévrisme	$2.5 \leq Z \text{ score} < 5$
Anévrisme moyen	$5 \leq Z \text{ score} < 10$ et valeur absolue < 8mm
<b>Anévrisme géant</b>	<b>Z score <math>\geq 10</math> ou valeur absolue <math>\geq 8</math>mm</b>

# Facteurs prédictifs d'atteinte coronaire

---

- Enfants de moins d'un an
- Etat de choc (Kawasaki disease shock syndrome ou KDSS)
- Inflammation majeure et stigmates d'activation macrophagique
- Anévrismes coronaires ou périphériques initiaux
- Score de risque élevé tel qu'un score de Kobayashi  $\geq$  à 5

En plus du caractère réfractaire au traitement par les IgIV

# Suivi cardiologique

---

Situations	Rythme des échocardiographies
Patients non compliqués	- Répéter l'échographie dans les 1 à 2 semaines - Puis 4-6 semaines après le traitement
Anomalies coronaires importantes (Z-score > 2,5) et évolutives	Échographie 2x/semaine jusqu'à ce que les dimensions luminales aient cessé de progresser
Patients avec développement d'anévrismes à risque élevé de thrombose coronaire	2 x/semaine tant que les dimensions augmentent rapidement 1x/semaine dans les 45 premiers jours de la maladie 1x/mois jusqu'au 3ème mois après le début de la maladie

# Prise en charge des complications

---

- Pas d'atteinte coronaire : Aspirine 6 semaines
- Si atteinte coronaire d'aggravation rapide : HBPM (antiXa entre 0,5 et 1) en plus de l'Aspirine
  - Si Z-score < 10 et diamètre < 8 mm : arrêt anticoagulation
    - (Aspirine sera poursuivie au moins un an)
- Si anévrismes géants (Z-score  $\geq 10$  ou diamètre  $\geq 8$  mm) : HBPM et relais AVK (INR entre 2 et 3), en plus de l'Aspirine
  - (Aspirine sera poursuivie à vie, les AVK tant que les anévrismes sont géants)

# Etude monocentrique NEM

---

Retrospective, observationnelle

Cohorte d'anévrismes géants dus à la MK



# Matériels et Méthodes

---

Etude rétrospective monocentrique (Cardiologie pédiatrique à l'hôpital Necker 01/01/1998-31/12/2019).

Fin de suivi : 01/11/20

Evaluation échographique initiale du TC, IVA, Cx et CD

Screening coronaire à 1 an par coronarographie ou coroscanner

# Objectifs de l'étude

---

**Objectif principal** : évaluer l'évolution des anévrismes coronaires géants à 1 an

**Objectifs secondaires** :

- Étudier les liens entre des caractéristiques initiales des patients (âge au diagnostic, sexe, caractère réfractaire aux IgIV, corticothérapie, atteinte bilatérale, taille initiale  $\geq 8\text{mm}$  et Z score  $\geq 15$ ) et l'évolution des anévrismes à 1 an
- Analyser la survenue d'évènements cardiaques

# Matériels et Méthodes

---

Classification en 3 groupes :

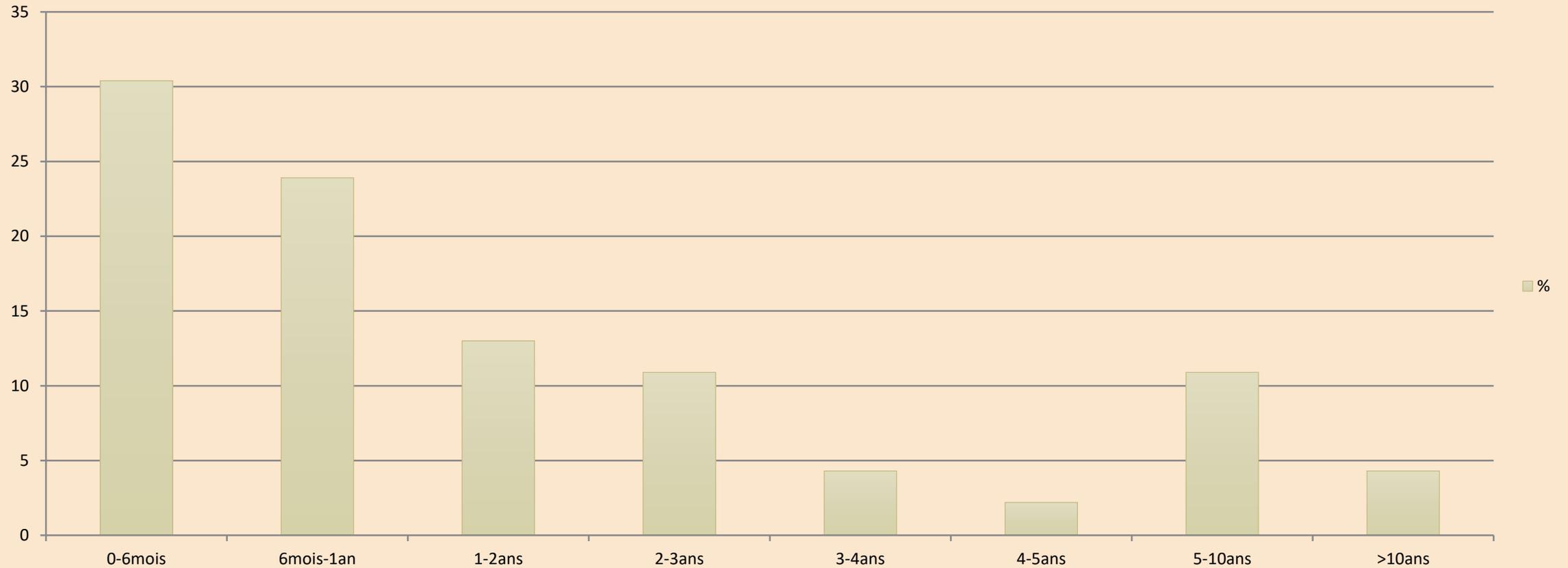
- **Groupe 1** : normalisation de la taille des coronaires
- **Groupe 2** : régression partielle des anévrysmes qui ne sont plus géants (Z score  $\geq 2$  et  $< 10$  et valeur absolue  $< 8\text{mm}$ )
- **Groupe 3** : anévrysmes géants persistants

# Résultats

---

<b>Clinique</b>	46 patients
Age moyen au diagnostic (ans)	2.2 +/-2.9
Sexe ratio (masculin/féminin)	2.07 (31/15)
Durée moyenne de suivi (années)	7+/-5.6
<b>Traitement</b>	
IgIV n, (%)	45 (98%)
Réfractaire aux IgIV n, (%)	19 (41%)
Corticoïdes n, (%)	21 (45.7%)
Infliximab n, (%)	2 (4.3%)
Echanges plasmatiques n, (%)	2 (4.3%)
Anakinra n, (%)	2 (4.3%)
Cyclophosphamide n, (%)	1 (2.2%)
Durée moyenne du traitement par AVK temporaire n=34, (mois)	11.4+/- 3.1
Durée moyenne du traitement par AVK au long cours n= 12, (ans)	9.3 +/- 6.5

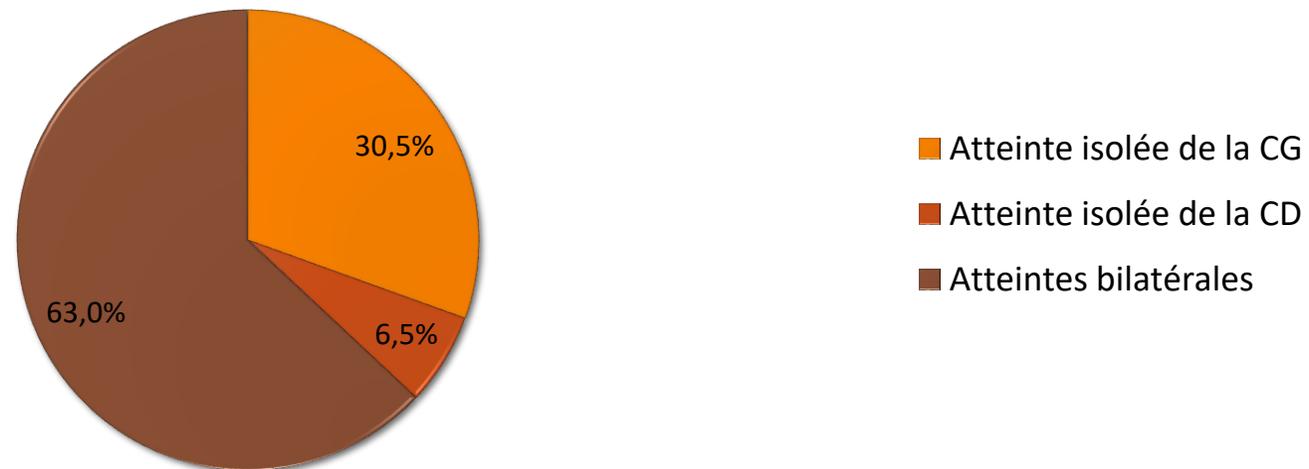
## Distribution des âges



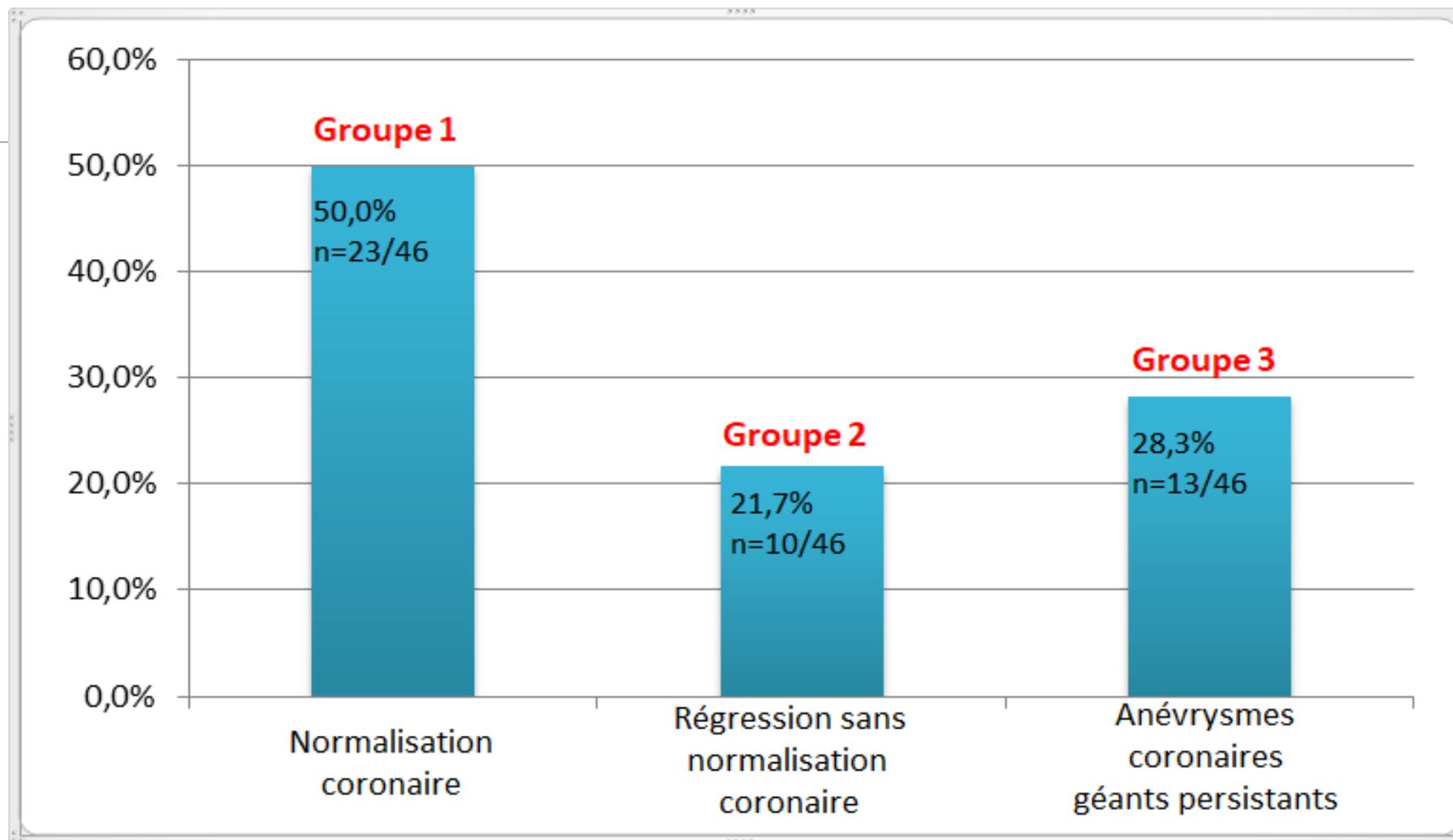
# Atteintes coronaires initiales

Taille maximale moyenne du TC (mm)	4.7 +/- 1.5
Z score maximal moyen du TC (mm)	8.2 +/- 4.5
Taille maximale moyenne de l'IVA (mm)	6.8 +/- 2.9
Z score maximal moyen de l'IVA	16.6 +/- 8.8
Taille maximale moyenne de la Cx (mm)	3.7 +/- 1.9
Z score maximal moyen de la Cx	6.7 +/- 5.2
Diamètre maximal moyenne de la CD (mm)	6.3 +/- 2.4
Z score maximal moyen de la CD	13.1 +/- 6.7

## Distribution des anévrysmes coronaires géants selon leur localisation :



# Evolution des anévrismes géants au screening coronaire à 1 an selon 3 groupes



# Liens entre des caractéristiques initiales des patients et l'évolution des anévrysmes à 1 an

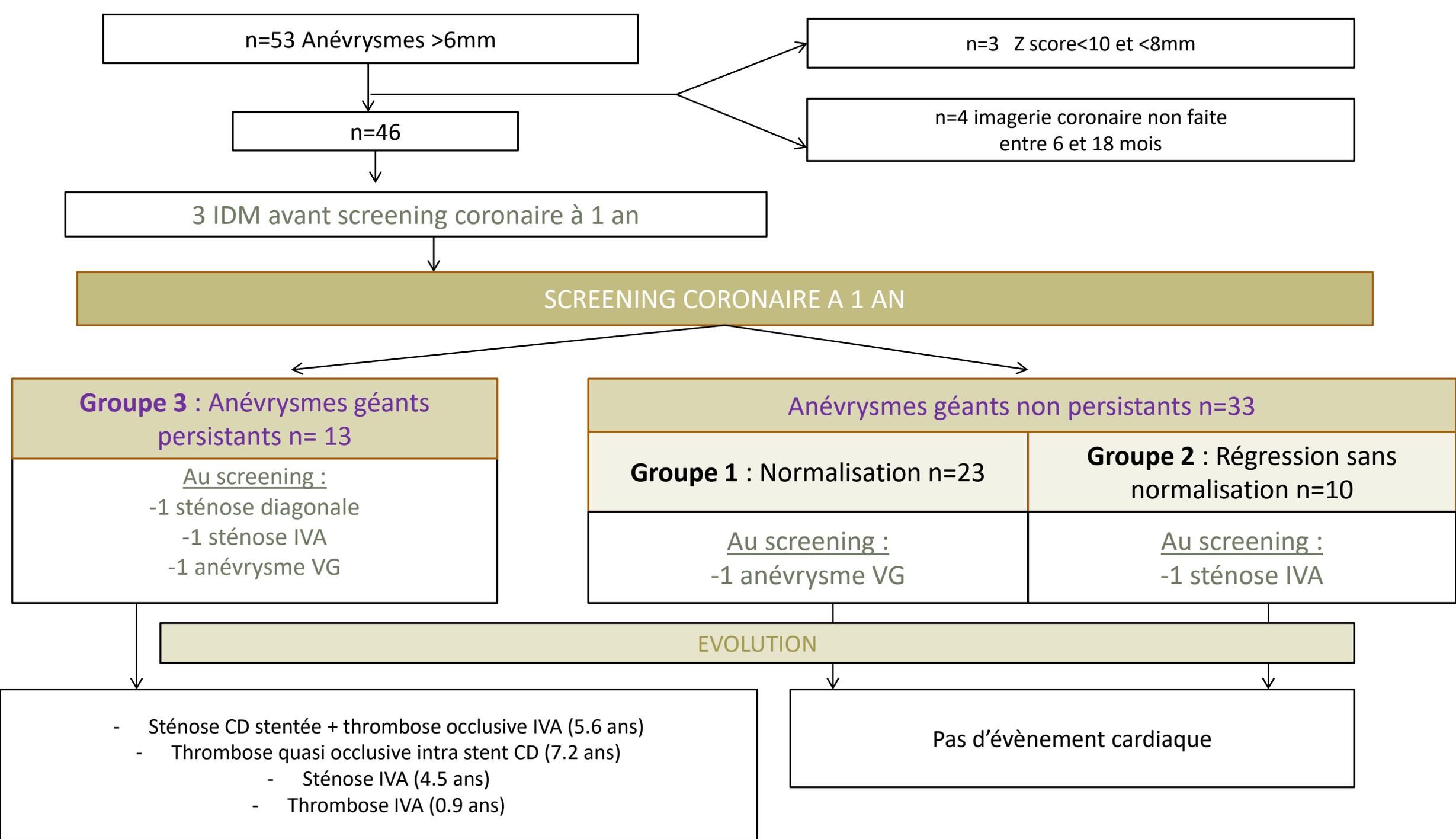
	Groupe 3 Anévrysmes géants persistants n=13	Groupe 2 Régression sans normalisation n=10	Groupe 1 Normalisation coronaire n=23	F	P-value <sup>a</sup>
Sexe garçon n=31 (67.4%)	10 (76.9)	6 (60)	15 (65.2)	0,891	0,772
Kawasaki réfractaire n=19 (41.3%)	7 (53.8)	3 (30)	9 (39.1)	1,396	0,492
Taille initiale Z score > 15 n=24 (52.2%)	12 (92.3)	5 (50)	7 (30.4)	13,311	<u>&lt;0,01</u>
Taille initiale > 8mm n=15 (32.6%)	11 (84.6)	3 (30)	1 (4.3)	24,543	<u>&lt;0,01</u>
Atteinte bilatérale n=29 (63%)	13(100)	7 (70)	9 (39.1)	14,642	<u>&lt;0,01</u>
Corticothérapie n=21 (45.7%)	5 (38.5)	5 (50)	11 (47.8)	0,462	0,859
Age<1 an n=24 (52.2%)	6 (46.2)	3 (30)	15 (65.2)	3,643	0,17

a : test de Fisher. Les valeurs soulignées sont les p values statistiquement significatives.

# Evènements cardiaques

---

	Nombre de patients (%)	Délai moyen après le début de la maladie
<b>IDM</b>	3 (6.5)	32 jours +/- 10
<b>Anévrisme du VG</b>	2 (4.3)	0.8 ans +/- 0.3
<b>Sténose</b>	5 (10.9)	2.6 ans +/- 2.2
<b>Thrombose</b>	2 (4.3)	3.2 ans +/- 3.3
<b>Occlusion</b>	1 (2.2)	5.6 ans

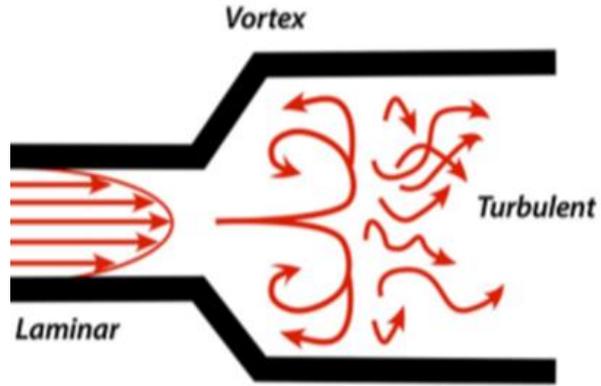


# Screening coronaire à 1 an

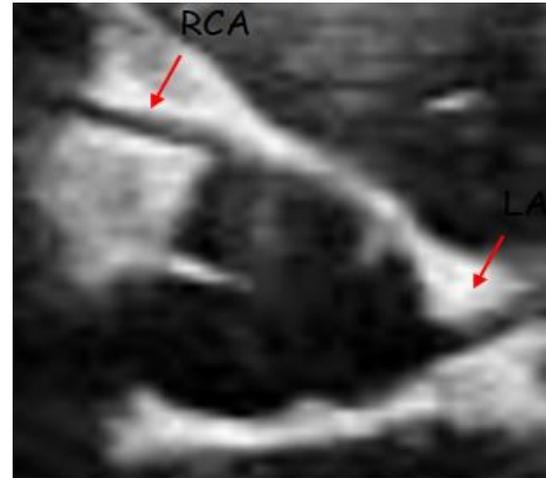
---

- Diagnostic de nouveaux anévrysmes (géants ou non) non vus en ETT chez 6 patients, dont 4 anévrysmes géants non connus (CD)
- Diagnostic d'anévrysmes décrits en ETT avant le screening infirmé chez 8 patients suite au screening

### Patient du groupe 3



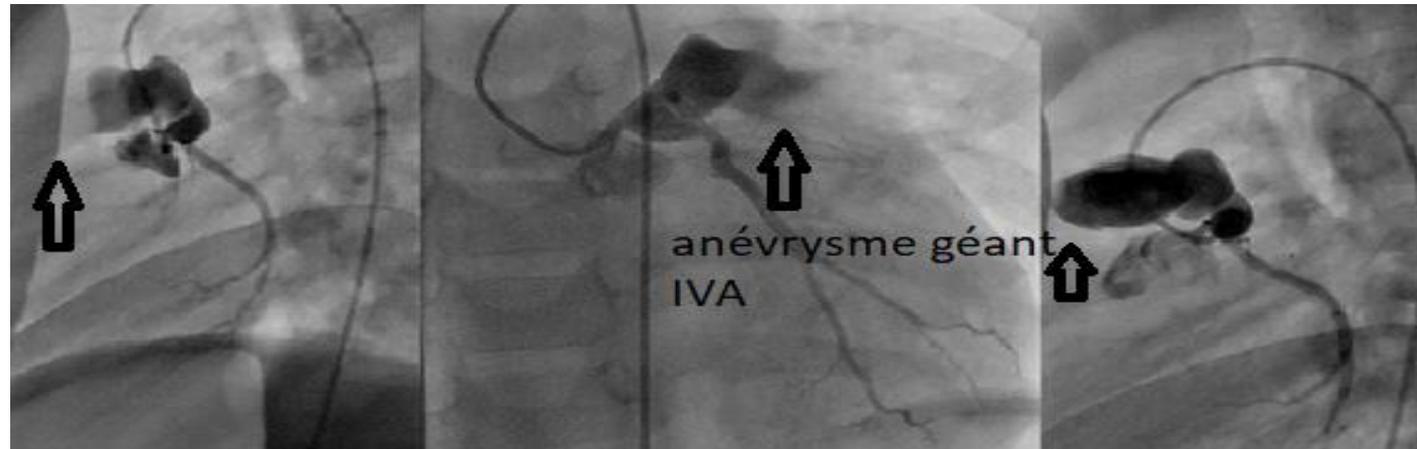
Ochi et al, 2018



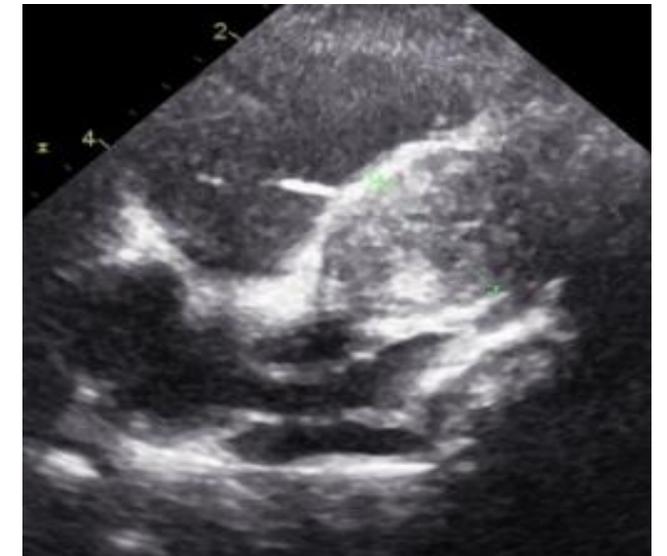
ETT à la phase initiale :



Coronarographie : anévrysme de l'IVA avec turbulence du produit de contraste :



Thrombose de l'anévrysme géant de l'IVA à 1 an du diagnostic:

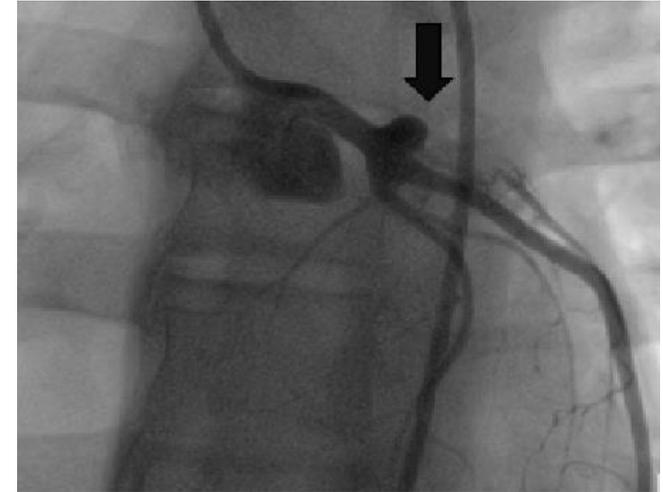


**Autre patient** : EE positive → sténose CD à la coronarographie (5.6 ans) stentée + thrombose occlusive IVA. A 7.2 ans : thrombose quasi occlusive intra stent → double pontage

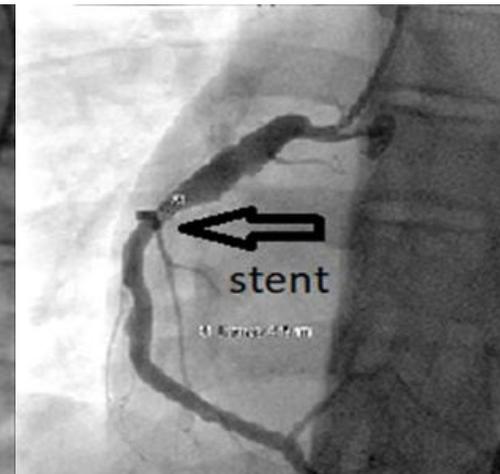
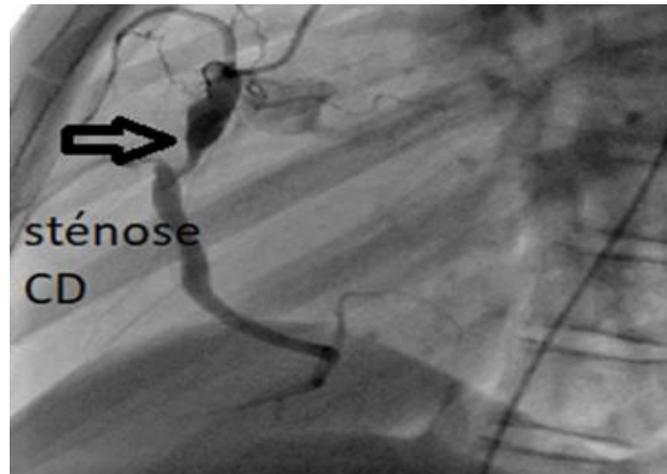
Coro à 1 an :



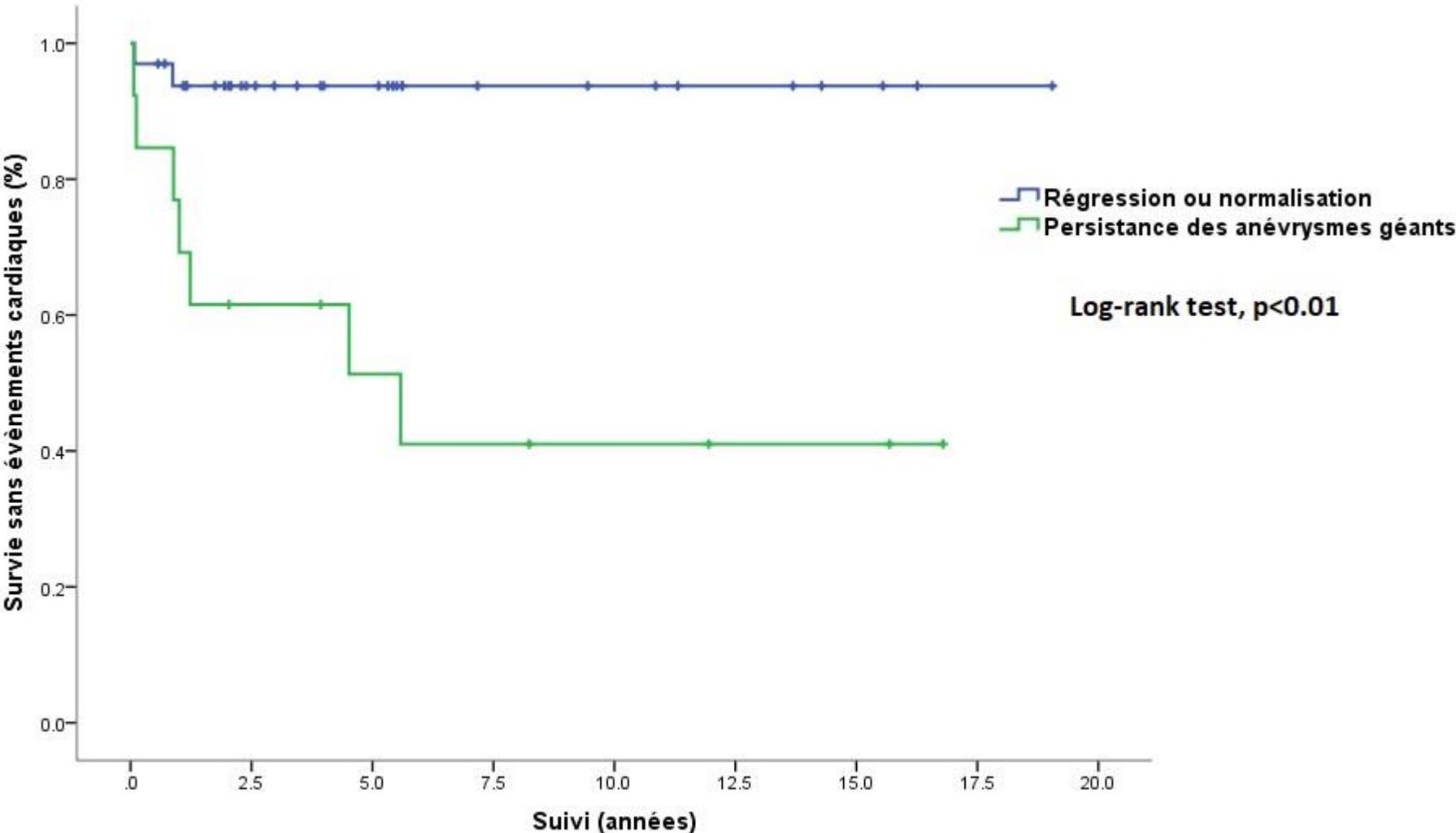
IVA occluse à 5.6 ans :



Sténose de la CD à 5.6 ans et mis en place du stent :



# Courbe de Kaplan Meier : survie sans évènement cardiaque selon le statut coronaire à 1 an



# Conclusion

---

## **Screening à 1 an :**

- 50% de normalisation
- 25% de réduction sans normalisation
- 25% de persistance

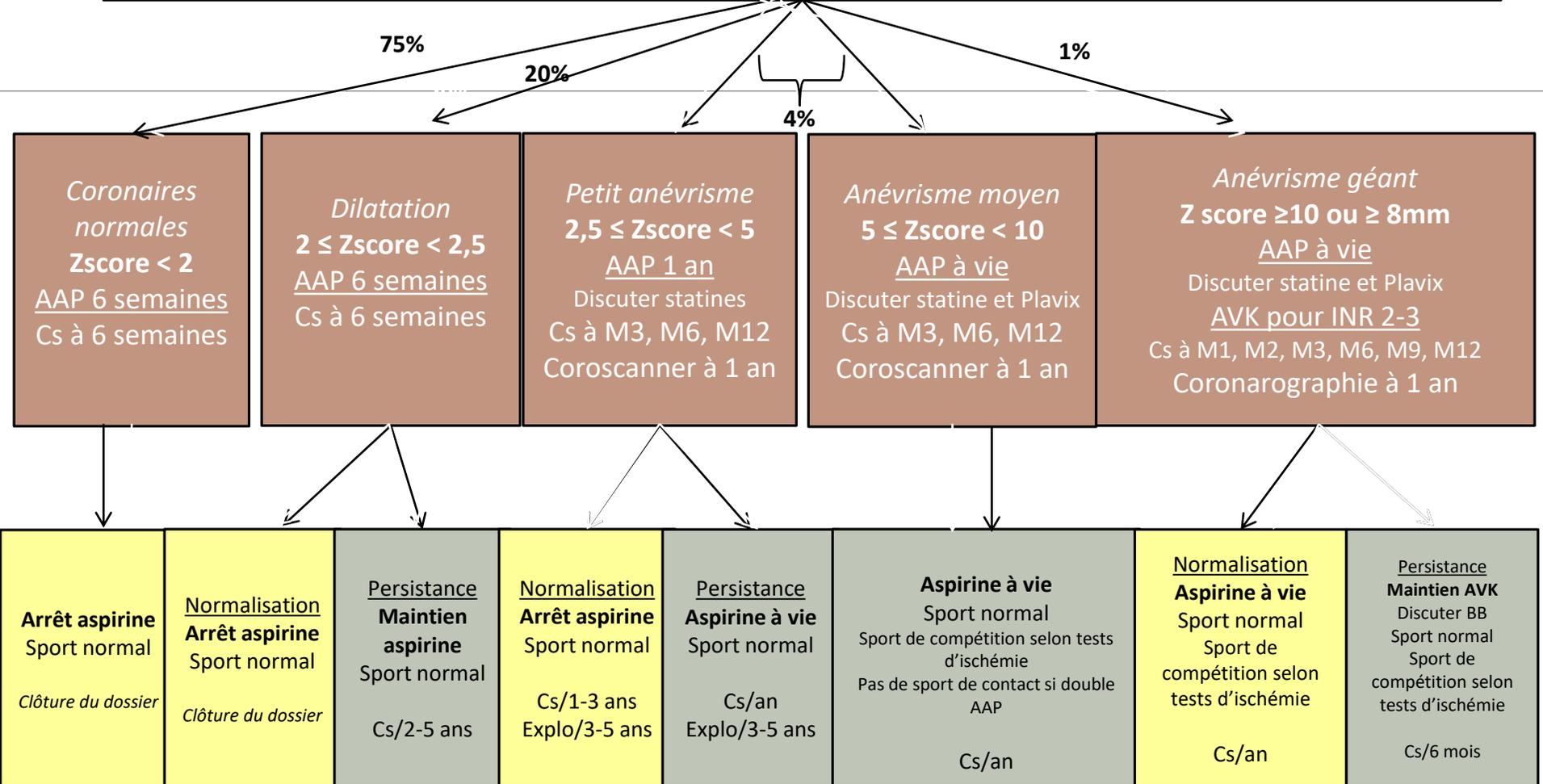
## **Facteurs initiaux associés à la persistance d'anévrismes géants à 1 an :**

- Z score >15
- taille >8mm
- caractère géant bilatéral

IDM de survenue précoce, sténoses peuvent être tardives

Evènements cardiaques après le screening survenaient chez patients avec anévrismes géants persistants

Immunoglobulines IV à 2g/kg sur 12h  
 Aspirine à dose anti-inflammatoire 60mg/kg/j jusqu'à disparition de la fièvre  
 Puis relai par dose anti-aggrégante plaquettaire (AAP) 3-5mg/kg/j  
 Rythme de surveillance échographique selon échographie initiale



**Education et Prévention des FDRCV pour tous !**

# Suivi au long cours recos AHA

---

- Evaluation par angiographie (coronarographie, coroscanner ou IRM) durant la première année pour les anévrysmes géants persistants puis tous les 1 à 5 ans
- AHA préconise évaluation d'ischémie myocardique inductible (échographie de stress, IRM de stress, PET scan, scintigraphie de stress) tous les 6-12 mois (tous les 2-5 ans si normalisation taille coronaires)
- Stent v/s pontage

# Critères diagnostiques du PIMS selon l'OMS

---

Enfants et adolescents de 0 à 19 ans présentant une fièvre > 3 jours

**ET**

Deux des éléments suivants :

- **éruption cutanée** ou conjonctivite bilatérale non purulente ou signes d'inflammation cutanéomuqueuse (buccale, mains ou pieds) ;
- **hypotension** ou choc ;
- caractéristiques d'un **dysfonctionnement du myocarde**, d'une péricardite, d'une atteinte valvulaire ou d'anomalies coronariennes (y compris des résultats échocardiographiques ou une augmentation de la troponine/NT-pro BNP) ;
- **preuve de coagulopathie** (allongement TP, TCA, augmentation D-dimères) ;
- **symptômes gastro-intestinaux aigus** (diarrhée, vomissements ou douleurs abdominales) ;

**ET**

- **marqueurs d'inflammation élevés** (vitesse de sédimentation, protéine C-réactive, procalcitonine) ;

**ET**

- **aucune autre cause microbienne évidente d'inflammation**, y compris une septicémie bactérienne, un syndrome de choc staphylococcique ou streptococcique ;

**ET**

- **preuve de la présence de COVID-19** (RT-PCR, test antigénique ou sérologie positive) ou contact probable avec des patients atteints de COVID-19.

# Diagnostic PIMS

---

- Triade classique : Fièvre AEG Signes digestifs
- +/- signes de choc, signes cutanéomuqueux, signes neuro (méningisme, céphalées...), signes respiratoires (polypnée, toux)

## **Données Santé Publique France au 27 janvier 2022 :**

### **Chiffres clés**

Depuis le début de l'épidémie, 932 cas de PIMS signalés en France, dont 849 en lien avec la COVID-19

- Âge médian 7 ans (25 % des cas avaient un âge  $\leq 4$  ans et 75 %  $\leq 11$  ans)
- Association à une myocardite dans 66 % des cas en lien avec la COVID-19
- 71 % de ces derniers cas hospitalisés en réanimation ou soins intensifs
- 1 cas de décès

# PIMS

35 patients inclus à Necker

Circulation

Volume 142, Issue 5, 4 August 2020; Pages 429-436  
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048360>



ORIGINAL RESEARCH ARTICLE

## Acute Heart Failure in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in the Context of Global SARS-CoV-2 Pandemic

Editorial, see p 437

Zahra Belhadjer, MD, Mathilde Méot, MD, Fanny Bajolle, MD, PhD, Diala Khraiche, MD, Antoine Legendre, MD, Samya Abakka, MD, Johanne Auriau, MD, PhD, Marion Grimaud, MD, Mehdi Oualha, MD, PhD, Maurice Beghetti, MD, PhD, Julie Wacker, MD, Caroline Ovaert, MD, PhD, Sebastien Hascoet, MD, Maëlle Selegny, MD, Sophie Malekzadeh-Milani, MD, Alice Maltret, MD, Gilles Bossier, MD, PhD, Nathan Giroux, MD, Laurent Bonnemains, MD, PhD, Jeanne Bordet, MD, PhD, Sylvie Di Filippo, MD, PhD, Pierre Mauran, MD, PhD, Sylvie Falcon-Eicher, MD, Jean-Benoît Thambo, MD, PhD, Bruno Lefort, MD, PhD, Pamela Mocerri, MD, PhD, Lucile Houyel, MD, PhD, Sylvain Renolleau, MD, PhD, and Damien Bonnet, MD, PhD 

Table 2. Cardiac Signs (Table view)

Characteristic	Value
Clinical signs, n (%)	
Chest pain	6 (17)
Cardiogenic shock with collapse	28 (80)
Ventricular arrhythmia	1 (3)
Systolic blood pressure at admission, percentile (interquartile range)	1 (1–10)
Coronary artery dilatation z score >2	6 (17)
Aneurysms at day 10 (echocardiography only), n (%)	0 (0)
Left ventricular ejection fraction at baseline, n (%)	
<30%	10 (28)
30%–50%	25 (72)
Evolution of left ventricular ejection fraction, median±SD, %	
Baseline (35 patients)	32±9
Day 3 (23 patients)	52±10
Day 7 (34 patients)	60±6
Recovery left ventricular ejection fraction	
>60% at day 7, n (%)	25 (71)
Time to full recovery, median (range), d	2 (2–5)

# Résultats biologiques et traitement

**Table 3. Laboratory Findings**

	Baseline	Peak Value, Day (No. of Patients)	Nadir Value, Day (No. of Patients)	Normal Values
High-sensitivity troponin I (n=35), ng/L	347 (186–1267)	408 (258–679)	28 (18–53)	<26
		Day 1 (16)	Day 10 (16)	
Creatinine kinase (n=19), U/L	174 (110–510)	—	—	<180
NT-proBNP (n=5), pg/mL	41 484 (35 811–52 475)	—	—	<300
BNP (n=28), pg/mL	5743 (2648–11 909)	4256 (2340–6503)	72 (56–140)	<100
		Day 1 (11)	Day 7 (12)	
D-dimer (n=20), ng/mL	5284 (4069–9095)	—	—	<500
C-reactive protein (n=35), mg/mL	241 (150–311)	—	—	<6
Procalcitonin (n=26), ng/mL	36 (8–99)	—	—	<2
White blood cell count (n=35), $\times 10^3/L$	16 (12–23)	—	—	<12
Neutrophil count (n=34), $\times 10^3/L$	13 (8–19)	—	—	<8.5
Interleukin-6 (n=13), pg/mL	135 (87–175)	—	—	<8.5

Data are median (interquartile range) or n (%), where number is the total number of patients with available data. Dashes indicate not applicable. BNP indicates B-type natriuretic peptide; and NT-proBNP, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide.

**Table 4. Treatment and Responses**

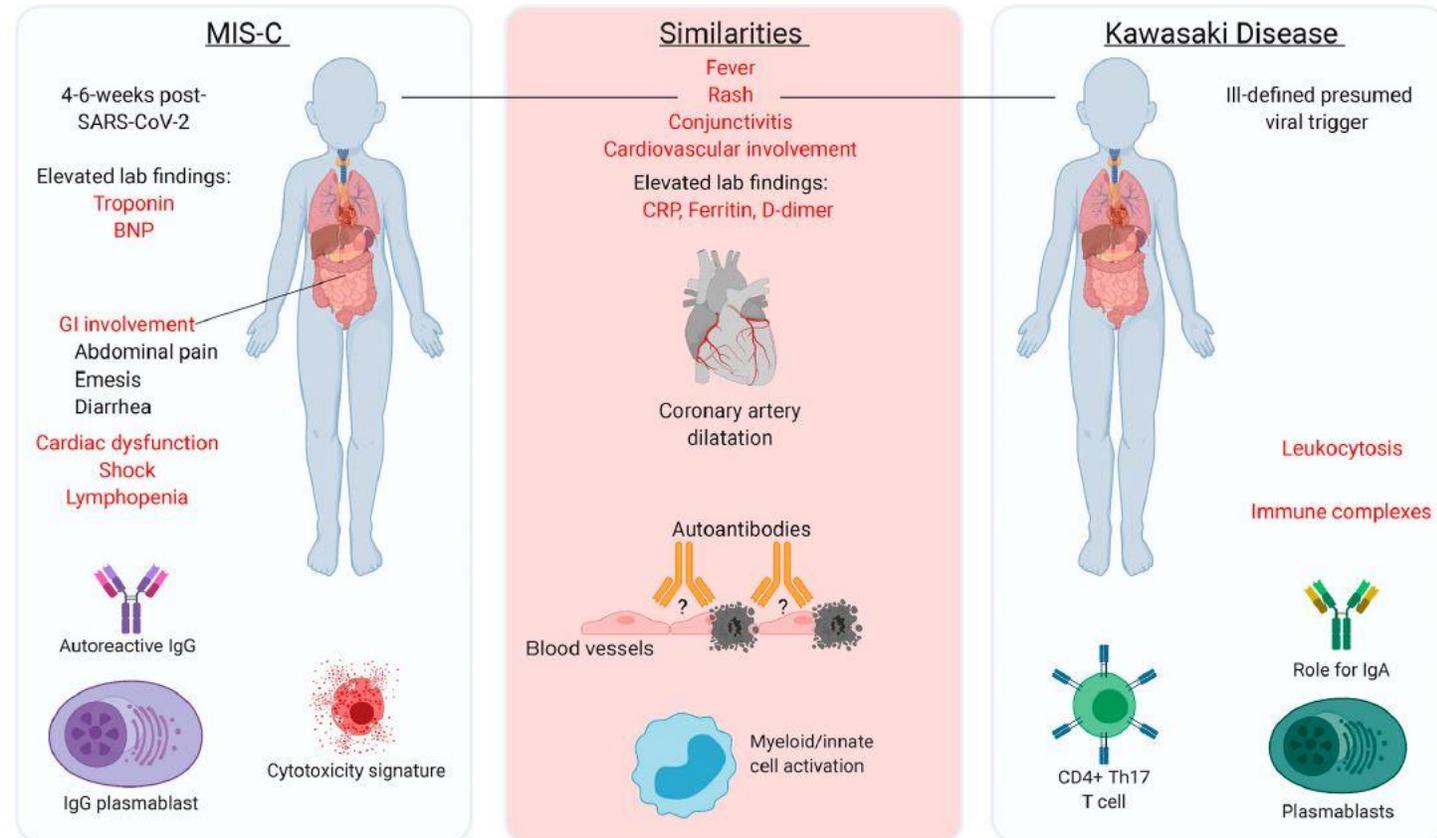
	N (%)
Treatment	
Inotropic support	28 (80)
Immunoglobulin infusion	25 (71)
Intravenous corticosteroids	12 (34)
Interleukin-1 receptor antagonist	3 (8)
Anticoagulation with heparin	23 (65)
Respiratory support, n (%)	
Invasive	22 (62)
Noninvasive	11 (32)
Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation, n (%)	10 (28)
Duration (range), d	4.5 (3–6)
Recovery left ventricular ejection fraction	
Left ventricular ejection fraction >60% at day 7, n (%)	25 (71)
Death, n (%)	0 (0)

## Similitudes avec le Kawasaki

- Fièvre prolongée, inflammation multisystémique avec eruption cutanée, adénopathies, diarrhée, méningisme, augmentation des biomarqueurs d'inflammation

## Différences avec le Kawasaki

- Age médian 10 ans v/s 5ans pour le Kawa
- Dysfonction VG principalement v/s dilatation coronaire
- BNP élevés : œdème ou sidération myocardique
- Manifestations digestives au premier plan
- 90% des patients + au SARS COV2 (PCR ou sérologie)
- Plus de thrombopénie et de lymphopénie dans le PIMS
- Plus de polynucléose dans le Kawasaki



# Algorithme de traitement (SFP/comité pilotage groupe COPIL)



## Traitement immunomodulateur (MAJ28/01/2022)

**Instabilité hémodynamique ou  
Lactate élevé ou défaillance myocardique  
à l'échographie**



- Corticothérapie anti-inflammatoire (2mg/kg) IV\*
- IVIG\* haute dose fractionnée (fractionnée 1g/kg/j sur 2j), débit très lent voire à différer si dysfonction auriculaire / défaillance diastolique (selon avis réanimateur)
- Antibiothérapie\* (à suspendre selon microbiologie)
- Vasopresseurs/inotropes
- Anticoagulation, pas d'aspirine\*

**Pas d'instabilité hémodynamique et  
Lactate normaux**



- Corticothérapie anti-inflammatoire (2mg/kg) IV\*
- IVIG\* haute dose fractionnée 1g/kg/j sur 2j
- Aspirine antiagrégant\* si atteinte coronarienne
- En USC si elevation enzyme myocardique sans insuffisance circulatoire**

## Corticothérapie

- Methylprednisolone IV 1mg/kg toutes les 12h jusqu'à diminution du SD inflammatoire et apyrexie
- Puis 1mg/kg/j (per os possible) pour une durée totale d'environ 2 à 3 semaines à ajuster en fonction du syndrome inflammatoire.
- Sauf CI (drépanocytose sans avis spécialisé)

## Anticoagulant

- HNF si choc cardiogénique ou troubles du rythme soutenus: dose anticoagulante (activité anti-Xa 0,3-0,7)
- HBPM dose préventive si pubère et défaillance sans choc cardiogénique pendant la durée de la défaillance et/ou du syndrome inflammatoire

## Antibiotiques

- Amoxicilline/Acide clavulanique + Clindamycine: si doute diagnostique avec un choc toxinique
- C3G + aminoside + clindamycine si choc septique avec lésion cutanée

## Immunoglobulines

- Après 12h de corticothérapie si choc cardiogénique ou dysfonction cardiaque sévère (FR < 20%, dysfonction diastolique)
- 1g/kg sur une durée de 4 à 6h de perfusion deux jours de suite si dysfonction cardiaque échographique
- 1g/kg deux jours de suite, en même temps que la corticothérapie si pas de dysfonction cardiaque

## Anti-aggrégant

- Pas d'Aspirine si corticothérapie
- Aspirine 3-5 mg/kg/j si atteinte coronarienne
- Avis cardiologique pour décision d'arrêt

*Ouldali et al. Jama 2021; Henderson et al. Arthritis Rheumato 2020; Belhadjer et al Circulation 2020  
Flesenstein et al. J Clin Med 2020; Rimensberger et al PedCCM 2021; Harwood et al. Lancet Child Adolescent Health sept 2020*

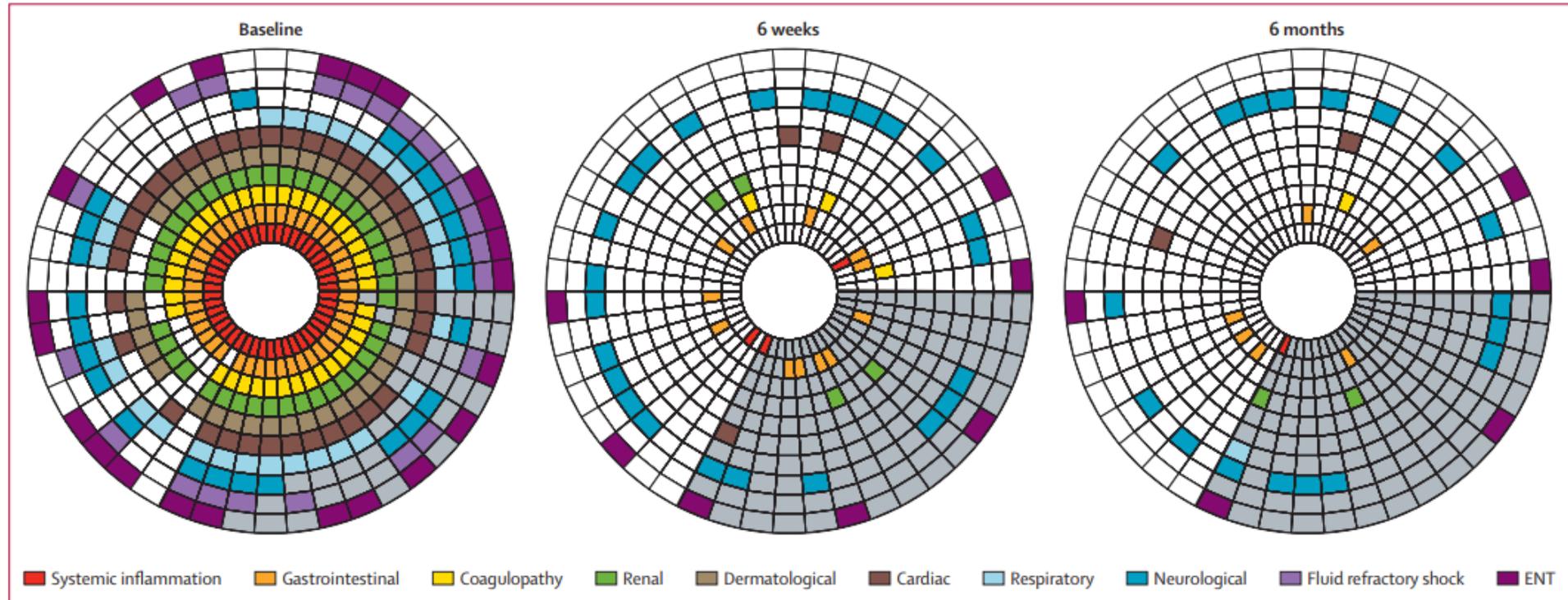
# 6-month multidisciplinary follow-up and outcomes of patients with paediatric inflammatory multisystem syndrome (PIMS-TS) at a UK tertiary paediatric hospital: a retrospective cohort study

Justin Penner\*, Omar Abdel-Mannan\*, Karlie Grant, Sue Maillard, Filip Kucera, Jane Hassell, Michael Eyre, Zoe Berger, Yael Hacohen, Karyn Moshal, on behalf of the GOSH PIMS-TS MDT Group†

	Baseline	6 weeks	6 months
C-reactive protein (normal range: 0–20 mg/L)	281 (167–319); n=46	0 (0–0); n=46	0 (0–5); n=44
Lactate dehydrogenase (normal range: 360–730 U/L)	973 (728–1169); n=44	542 (477–601); n=45	527 (475–635); n=44
Ferritin (normal range: 15.1–70.0 µg/L)	915 (475–1650); n=46	26 (17–35); n=46	26 (20–37); n=45
Troponin (normal range: 0–34 ng/L)	123 (21–379); n=45	0 (0–0); n=46	20 (10–26); n=4*
NT-proBNP (normal range: 23–157 pg/mL)	5218 (747–21618); n=36	38 (20–63); n=43	20 (20–26); n=8*
Maximal platelets (normal range: 150–450 × 10 <sup>9</sup> /L)	500 (373–682); n=46	327 (284–366); n=46	309 (265–364); n=43
Minimal platelets (normal range: 150–450 × 10 <sup>9</sup> /L)	148 (110–189); n=46	..	..
Fibrinogen (normal range: 1.7–4.0 g/L)	6.3 (6–7); n=46	3 (2–3); n=46	3 (2–3); n=42
D-dimers (normal range: 0–312 µg/L)	4945 (2562–7827); n=46	138 (86–214); n=46	122 (77–166); n=42
Minimum lymphocyte count (normal range: 1.2–5.2 × 10 <sup>9</sup> /L)	0.7 (0.5–1); n=46	3 (2–4); n=46	3 (2–4); n=43
Creatine kinase (normal range: 60–335 U/L)	82 (52–183); n=39	71 (51–91); n=44	108 (80–152); n=42
Alanine transferase (normal range: 10–45 U/L)	76 (48–126); n=46	17 (11–21); n=46	19 (15–24); n=44
Creatinine (µmol/L), age-dependent normal	63 (42–92); n=46	40 (32–47); n=46	45 (39–52); n=44
Minimum albumin (normal range: 37–56 g/L)	26 (22–30); n=46	43 (42–45); n=46	46 (45–48); n=44
Proteinuria (%)	5/46 (11%)	4/43 (9%)	1/44 (2%)
Elevated RBP-to-creatinine ratio (%)	3/46 (7%)	2/40 (5%)	..
Total 25-hydroxyvitamin D concentrations at presentation (normal range >50 nmol/L)	23 (14–44); n=38	66 (36–83); n=11	69 (45–88); n=41
Abnormal echo at baseline (%)	15/46 (33%)	1/46 (2%)	2/6 (33%)
Abnormal ultrasound scan or CT scan of abdomen (%)	9/27 (33%)	4/20 (20%)	1/5 (20%)
Evidence of thrombus on doppler ultrasound	2/46 (4%)	0/2 (0%)	..

Data in parentheses are IQRs, unless otherwise stated. Data not measured are denoted as ‘..’. NT pro-BNP=N-terminal pro-brain natriuretic peptide. RBP=retinol binding protein. \*Once normalised, cardiac markers were not re-checked in extended follow-up unless indicated by the cardiology team.

**Table 2: Laboratory and radiographic results at baseline and at 6 weeks’ and 6 months’ follow-up**



**Figure 1: Systems involvement at baseline (A), 6 weeks (B), and 6 months (C)**

The systems of each patient are shown; each radial segment represents one patient. Patients aged 12 years or younger are shown in the sections with white backgrounds, and those older than 12 years are depicted in the sections with grey backgrounds. Individual patients (segments) are presented in the same location across the three timepoints. Systemic inflammation refers to raised C-reactive protein (>20 mg/L) or ferritin (>300 µg/L). Gastrointestinal involvement refers to abdominal symptoms, raised faecal calprotectin (>50 µg/g), or abnormalities on abdominal imaging, or a combination of the above. Coagulopathy refers to raised fibrinogen (>4 g/L) or evidence of thrombus on doppler ultrasound. Renal involvement refers to raised creatinine for age, low albumin (<35 g/L), or evidence of proteinuria on urinalysis. Dermatological involvement refers to skin rash or any mucous membrane involvement. Cardiac involvement refers to raised troponin (>34 ng/L), N-terminal pro-brain natriuretic peptide (>157 pg/mL), or abnormal echocardiogram. Respiratory involvement refers to any clinically significant respiratory symptoms or the need for mechanical ventilation, or both. Neurological involvement refers to any neurological signs or symptoms, abnormalities on neuroimaging or electroencephalography. Fluid refractory shock refers to inotropic support requirement. Ear, nose, and throat (ENT) involvement refers to dysphagia, anosmia, or dysphonia.

	6 weeks (n=31)	6 months (n=40)
<3rd centile	20 (65%)	18 (45%)
3rd-10th centile	6 (19%)	5 (13%)
10th-25th centile	0	4 (10%)
25th-50th centile	3 (10%)	7 (18%)
50th-75th centile	0	6 (15%)
75th-90th centile	1 (3%)	0
>90th centile	1 (3%)	0

**Table 3: 6-min walk test scores at 6 weeks' and 6 months' follow-up compared to normative values**

	Physical scale	Emotional scale	Social scale	School scale	Psychosocial scale	Total
<b>Self report (n=38)</b>						
No impairment	30 (79%)	24 (65%)	31 (84%)	32 (87%)	32 (87%)	24 (65%)
Mild impairment	5 (13%)	5 (14%)	4 (11%)	2 (5%)	2 (5%)	10 (27%)
Severe impairment	3 (8%)	8 (22%)	2 (5%)	3 (8%)	3 (8%)	3 (8%)
No data	0	1	1	1	1	1
<b>Parental report (n=38)</b>						
No impairment	25 (68%)	24 (63%)	31 (82%)	30 (79%)	26 (68%)	30 (79%)
Mild impairment	7 (18%)	7 (18%)	5 (13%)	4 (11%)	5 (13%)	1 (3%)
Severe impairment	5 (13%)	7 (18%)	2 (5%)	4 (11%)	7 (18%)	7 (18%)
No data	0	0	0	0	0	0

**Table 4: Frequency of self-reported and parent-reported mild and severe difficulties with the PedsQL 4.0 Generic Core scales at 6 months' follow-up**

Merci pour votre attention

**Tomisaku Kawasaki (1925-2020)**

