



# 60.

## Bölüm

## ÇOCUKLARDA COVID-19 İLİŞKİLİ MULTİSİSTEMİK İNFLAMATUVAR SENDROM (MIS-C)

Gülsüm ÖZEN<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Pandemiler, dünya çapında çok geniş alanları etkileyen ve etkilenen nüfusta hızlı bir artış gösteren bulaşıcı hastalıklardır. Belediye Sağlık Komisyonu 2019 yılı Aralık ayında Çin'in Hubei Eyaleti'ne bağlı Wuhan şehrinde bir dizi pnömoni vakası bildirdi. Sonunda yeni bir koronavirüs tespit edildi. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), dünya genelinde 110'dan fazla ülke ve bölgede 118.000'den fazla koronavirüs hastalığı vakasına ve küresel yayılma riskinin artışına işaret ederek koronavirüs hastalığı 2019'u (COVID-19) 11 Mart 2020'de pandemi olarak ilan etti.

Hubei Eyaleti'ndeki karantina da dahil olmak üzere tüm güvenlik önlemleri ve yayılım riskini hafifletme çalışmalarına rağmen, Çin'e ve sonra da tüm dünyaya yayılan enfeksiyon Aralık 2019'dan Ağustos 2021'e kadar dünya çapında 200 milyondan fazla insanı etkiledi ve bunların 4.5 milyondan fazlası COVID-19 nedeniyle kaybedildi<sup>(1)</sup>.

SARS-CoV-2, yüzeyindeki spike proteinini tip 2 anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE2) reseptörüne bağlayarak etkisini gösterir. ACE2 reseptörleri önemli ölçüde akciğerlerde, özellikle tip II pnömositlerde, kalpte, vasküler endotelde, bağırsak epitelyumu ve böbrekler gibi birçok organda eksprese edilir. Bu durum çoklu organ disfonksiyonu için uygun bir mekanizma sağlar<sup>(2)</sup>.

Etkilenen hastaların çoğunda hafif- orta şiddette ateş, kuru öksürük, halsizlik, myalji gibi semptomlar görülürken özellikle ileri yaş ve eşlik eden komorbid hastalığı olan kişilerde kimi zaman hastanın kaybıyla sonuçlanan akut respiratuvar distres sendrom (ARDS) gibi ağır komplikasyonlar ve diğer sistem bulgularına neden olur<sup>(3)</sup>. Erişkinlerin aksine virüsle enfekte olan çocukların SARS-CoV-2'den etkilenme ve ciddi hastalık geliştirme olasılıklarının düşük olması, hastalığı asemptomatik veya hafif şiddette atlatmaları nedeniyle daha şanslı konumda oldukları düşünülmüştür<sup>(4)</sup>. Bu durumu açıklamak için erişkin ve çocuklarda ACE2 reseptör ekspresyonundaki farklılıklar, çocuklardaki immün sistem cevabındaki farklılıklar (özellikle yaşlı hasta popülasyonu ile kıyaslandığında daha az sitokin salınımı ile azalmış proinflamatuvar cevap), çocuklarda komorbiditelerin daha az sıklıkla görülmesi, pandeminin başlangıç döneminde çocukların erişkinlere kıyasla patojen ile daha az sıklıkla karşılaşmaları, halihazırda toplumda görülen diğer koronavirüs tiplerinin neden olduğu solunum yolu enfeksiyonları, mikrobiyota ile etkileşimdeki diğer virüs ve bakterilerin daha büyük kolonizasyonu gibi hipotezler öne sürülmüştür. COVID-19 vakalarından ağır pulmoner hastalık (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2) gelişen hastaların yalnızca % 2-8'inin pediatrik yaş grubu olduğu

<sup>1</sup> Uzm. Dr. Gülsüm ÖZEN Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, dr.gulsumozen@gmail.com

hastalarda adrenalin ve noradrenalin gibi pozitif inotrop ilaçlarla destek tedavisi başlanmalıdır. Sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda öncelikli tercih adrenalin olmalıdır. Hastalar monitorize edilmeli, kardiyak enzim, EKG ve EKO ile takip edilmelidir. Gelişebilecek emboli, aritmi gibi komplikasyonlara karşı dikkatli olunmalıdır.

## SONUÇ

Saptandığı ilk günden bugüne hayatımızda hem fiziksel hem ruhsal olarak birçok değişikliği sebep olan koronavirüs 2019 hastalığı başlarda sanıldığı gibi çocuklarda yalnızca asemptomatik veya hafif seyretmemekte, aynı zamanda ölümlerle sonuçlanabilecek kadar ağır bulgulara sebep olan SARS-CoV-2 ile ilişkili MIS-C’ye de sebep olabilmektedir. Bu nedenle acil servis çocuk hekimleri başta olmak üzere tüm sağlık çalışanları ve ailelerin MIS-C klinik semptomlarına karşı farkındalıkları artırılmalıdır. Son olarak hekimlerin agresif antibiyotik ve destekleyici tedavi gerektiren sepsis, toksik şok sendromu gibi hiperinflamatuvar hastalıklarla MIS-C’nin ayırıcı tanısı konusunda dikkatli olmalarını belirtmekte fayda görülmektedir.

## KAYNAKLAR

1. WHO (2021). WHO Coronavirüs (COVID-19) dashboard, global situation, 2021. (30.08.2021 tarihinde <https://COVID19.who.int/> adresinden ulaşılmıştır.)
2. Zhang H, Penninger JM, Li Y, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med.* 2020;46:586–590.
3. Wang C, Horby PW, Hayden FG, et al. A novel corona virüs outbreak of global health concern. *Lancet.* 2020 Feb 15; 395(10223): 470–473. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30185-9.
4. Lu X, Zhang L, Du H, et al. SARS-CoV-2 infection in children. *N Engl J Med.* 2020;382(17):1663–1665. doi: 10.1056/NEJMc2005073.
5. Jiang L, Tang K, Levin M, et al. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents. *Lancet Infect Dis.* 2020;20:e276–e288. doi: 10.1016/s1473-3099(20)30651-4.
6. Zimmermann P, Curtis N. Corona virüs infections in children including COVID-19: an overview of the epidemiology, clinical features, diagnosis, treatment and prevention options in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2020; 39: 355–368.
7. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, et al. Multisystem inflammatory syndrome in U.S. children and adolescents. *N Engl J Med.* 2020; 383: 334–346.
8. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, et al. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet.* 2020 May 23; 395(10237):1607–1608.
9. Schwartz A, Belot A, Kone-Paut I. Pediatric inflammatory multisystem syndrome and rheumatic diseases during SARS-CoV-2 pandemic. *Front Pediatr.* 2020; 8:605807. doi: 10.3389/fped.2020.605807.
10. Panupattanapong S, Brooks EB. New spectrum of COVID-19 manifestations in children: Kawasaki-like syndrome and hyperinflammatory response [published online ahead of print, 2020 Dec 31]. *Cleve Clin J Med.* 2020;10.3949/ccjm.87a.ccc039. doi:10.3949/ccjm.87a.ccc039
11. Simon Junior H, Sakano TMS, Rodrigues RM, et al. Multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 from the pediatric emergency physician’s point of view. *J Pediatr (Rio J).* 2021 Mar-Apr; 97(2):140–159. doi: 10.1016/j.jped.2020.08.004. Epub 2020 Sep 11. PMID: 32946801; PMCID: PMC7486073.
12. 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.
13. Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State. *N Engl J Med* 2020; 383:347.
14. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human corona virüs infections: causes and consequences of cytokine storm and immuno pathology. *Semin Immunopathol.* 2017;39:529–539.
15. Levi M, Nieuwdorp M, Van Der Poll T, et al. Metabolic modulation of inflammation- induced activation of coagulation. *Semin Thromb Hemost.* 2008;34:26–32.
16. Mc Murray JC, May JW, Cunningham MW, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C), a Post-viral Myocarditis and Systemic Vasculitis- A Critical Review of Its Pathogenesis and Treatment. *Front Pediatr* 2020 Dec 16;8:626182. doi: 10.3389/fped.2020.626182. eCollection 2020. PMID: 33425823.
17. Pang J, Boshier FAT, Alders N, et al. SARS-CoV-2 Polymorphisms and Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Pediatrics* 2020; 146.
18. Rosário C, Zandman-Goddard G, Meyron-Holtz E.G, et al. The hyperferritinemic syndrome: macrophage activation syndrome, Still’s disease, septic shock and catastrophic antiphospholipid syndrome. *BMC Med.* 2013;11:185.
19. Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Pediatric Patients with Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in COVID-19.

- Version 2. *Arthritis Rheumatol.* 2020. doi: 10.1002/art.41616.
20. Godfred-Cato S, Bryant B, Leung J, et al. COVID-19-associated multisystem inflammatory syndrome in children— United States, March– July 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report.* 2020;69(32):1074. doi: 10.15585/mmwr.mm6932e2.
  21. Patnaik S, Jain MK, Ahmed S, et al. Short-term outcomes in children recovered from multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 infection [published online ahead of print, 2021 Jul 14] [published correction appears in *Rheumatol Int.* 2021 Jul 22;:]. *Rheumatol Int.* 2021;1-6. doi:10.1007/s00296-021-04932-1
  22. Belhadjer Z, Méot M, Bajolle F, et al. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. *Circulation.* 2020. doi: 10.1161/circulationaha.120.048360
  23. World Health Organization (2020). Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19, 15 Mayıs 2020. (5 Ağustos 2020 tarihinde [www.who.int/publications-detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-COVID-19](http://www.who.int/publications-detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-COVID-19) adresinden ulaşılmıştır).
  24. Centers for Disease Control and Prevention (2020). Emergency preparedness and response: health alert network, 14 Mayıs, 2020. (5 Ağustos 2020 tarihinde [emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp](https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp) adresinden ulaşılmıştır).
  25. T.C Sağlık Bakanlığı (2020). COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) (Bilim Kurulu Çalışması) Çocuk hasta yönetimi ve tedavi rehberi. (10 Haziran 2020 tarihinde <https://COVID19bilgi.saglik.gov.tr/tr/COVID-19-rehberi.html> adresinden ulaşılmıştır).
  26. Tang YW, Schmitz JE, Persing DH, Stratton CW. Laboratory Diagnosis of COVID-19: Current Issues and Challenges. *J Clin Microbiol.* 2020;58(6):e00512-20. Published 2020 May 26. doi:10.1128/JCM.00512-20
  27. Walker DM, Tolentino VR. COVID-19: The impact on pediatric emergency care. *Pediatr Emerg Med Pract.* 2020;17(Suppl 6-1):1-27. Published 2020 Jun 5.
  28. Capone CA, Subramony A, Sweberg T, et al. Characteristics, Cardiac Involvement, and Outcomes of Multisystem Inflammatory Syndrome of Childhood Associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 Infection. *J Pediatr.* 2020;224:141-145. doi:10.1016/j.jpeds.2020.06.044
  29. 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 [published correction appears in *Circulation.* 2019 Jul 30;140(5):e181-e184]. *Circulation.* 2017;135(17):e927-e999. doi:10.1161/CIR.0000000000000484.
  30. Yetkin O, Hacıevliyagil SS, Gunen H. Assessment of B-type natriuretic peptide in patients with pneumonia. *International journal of clinical practice.* 2008;62(3):488-91.
  31. 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. Published 2020 Jun 3. doi:10.1136/bmj.m2094.
  32. 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(3):294-296. doi:10.1001/jama.2020.10374
  33. Buonsenso D, Pata D, Chiaretti A. COVID-19 outbreak: less stethoscope, more ultrasound. *Lancet Respir Med.* 2020;8(5):e27. doi:10.1016/S2213-2600(20)30120-X
  34. Smith MJ, Hayward SA, Innes SM, Miller ASC. Point-of-care lung ultrasound in patients with COVID-19 - a narrative review. *Anaesthesia.* 2020;75(8):1096-1104. doi:10.1111/anae.15082
  35. Saguil A, Fargo M, Grogan S. Diagnosis and management of kawasaki disease. *Am Fam Physician.* 2015;91(6):365-371.
  36. Rowley AH. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children and Kawasaki Disease: Two Different Illnesses with Overlapping Clinical Features. *J Pediatr.* 2020;224:129-132. doi:10.1016/j.jpeds.2020.06.057
  37. Chuang YY, Huang YC, Lin TY. Toxic shock syndrome in children: epidemiology, pathogenesis, and management. *Paediatr Drugs.* 2005;7(1):11-25. doi:10.2165/00148581-200507010-00002
  38. Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 1. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(11):1791-1805. doi:10.1002/art.41454
  39. World Health Organization (2020). Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19; pp. 1–3. (30.08.2021 tarihinde [www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-COVID-19](https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-COVID-19) adresinden ulaşılmıştır).
  40. de Graeff N, Groot N, Ozen S, et al. European consensus-based recommendations for the diagnosis and treatment of Kawasaki disease - the SHARE initiative. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58(4):672-682. doi:10.1093/rheumatology/key344
  41. Capra R, De Rossi N, Mattioli F, et al. Impact of low dose tocilizumab on mortality rate in patients with COVID-19 related pneumonia. *Eur J Intern Med.* 2020;76:31-5. doi: 10.1016/j.ejim.2020.05.009
  42. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of COVID-19 - Final Report. *N Engl J Med.* 2020;383(19):1813-1826. doi:10.1056/NEJMoa2007764
  43. Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Belizna C, et al. Immunomodulatory therapy for the management of severe COVID-19. Beyond the anti-viral therapy: A comprehensive review. *Autoimmun Rev.*

- 2020;19(7):102569. doi:10.1016/j.autrev.2020.102569
44. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1094-1099. doi:10.1111/jth.14817
  45. Thachil J, Tang N, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1023-1026. doi:10.1111/jth.14810
  46. Giglia TM, Witmer C, Procaccini DE, Byrnes JW. Pediatric Cardiac Intensive Care Society 2014 Consensus Statement: Pharmacotherapies in Cardiac Critical Care Anticoagulation and Thrombolysis. *Pediatr Crit Care Med.* 2016;17(3 Suppl 1):S77-S88. doi:10.1097/PCC.0000000000000623
  47. Shekar K, Badulak J, Peek G, et al. Extracorporeal Life Support Organization Coronavirus Disease 2019 Interim Guidelines: A Consensus Document from an International Group of Interdisciplinary Extracorporeal Membrane Oxygenation Providers. *ASAIO J.* 2020;66(7):707-721. doi:10.1097/MAT.0000000000001193.