REVIEW ARTICLE

Clinical Manifestations of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Following COVID-19: A Narrative Review

Leila Shahbaznejad[1],
Azin Hajialibeig[2],
Kosar Jafari Savadkoohi[2],
Mohammad Sadegh Rezai[3]

[1] Assistant Professor, Pediatric Infectious Diseases Research Center, Communicable Diseases Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[2] Pediatrician, Pediatric Infectious Diseases Research Center, Communicable Diseases Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[3] Professor, Pediatric Infectious Diseases Research Center, Communicable Diseases Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received July 7, 2021 ; Accepted September 6, 2021)

Abstract

Coronavirus 2 acute and severe respiratory infection virus (SARS-CoV2) has been identified as a pathogen of COVID-19 disease. Initially it was thought that children were safe from the virus, but several reports showed Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) as a dangerous complication of COVID-19. There are similarities and differences between MIS-C and Kawasaki disease, Kawasaki shock syndrome, and toxic shock. It is a multisystem disease that affects major systems, including cardiovascular, respiratory, blood and coagulation, kidney, and nervous systems. Diagnosis of MIS-C is based on evidence of recent SARS-CoV2 infection and multiple system involvement, and laboratory criteria for high inflammation in the absence of other causes. In many of these patients chest imaging may show no evidence of COVID-19 involvement, or abnormal findings such as pleural effusion, ground glass patchy opacities, or local density and atelectasis may be seen. Echocardiography shows involvement of pericardium, myocardium, endocardium, and coronary arteries, which may be accompanied by cardiac arrhythmias. On abdominal imaging, evidence of ascites may be reported in these patients. In whole blood tests, lymphopenia, anemia, and thrombocytopenia are common, and inflammatory markers are very high. In mild cases, patients can be closely monitored, but many of these children develop severe forms and require hospitalization or pediatric intensive care unit. This study narratively reviews the clinical manifestations of multisystemic inflammatory syndrome in children following COVID-19.

Keywords: COVID-19, Multisystem inflammatory syndrome in children, Kawasaki disease

J Mazandaran Univ Med Sci 2021; 31 (201): 178-191 (Persian).

* **Corresponding Author: Mohammad Sadegh Rezai -** Pediatric Infectious Diseases Research Center, Communicable Diseases Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran (E-mail: drmsrezaii@yahoo.com)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-01-05]

[DOR: 20.1001.1.17359260.1400.31.201.17.5]

مجلـــه دانـشـــگاه عـلـــوم پـــزشـــکـــی مـــازنـــدران
دوره سی و یکم شماره 201 مهر سال 1400 (191-178)

تظاهرات بالینی سندرم التهابی چندسیستمی در کودکان به دنبال COVID-19: یک مرور روایی

لیلا شهبازنژاد[1]
آذین حاجی علی بیگ[2]
کوثر جعفری سوادکوهی[2]
محمدصادق رضایی[3]

چکیده

ویروس سندرم عفونت حاد و شدید تنفسی ناشی از کرونا 2 (SARS-CoV2)، به عنوان عامل بیماری‌زای بیماری کووید-19 معرفی شده است. اگرچه در ابتدا تصور بر این بود که کودکان از این ویروس در امان هستند، اما با گزارش‌های متعدد، سندرم التهابی چند سیستمی در کودکان (MIS-C)، به عنوان یکی از عوارض خطرناک کووید-19 در کودکان شناخته شده است. این سندرم شباهت‌ها و تفاوت‌هایی با بیماری کاوازاکی، سندرم شوک کاوازاکی و شوک توکسیک دارد. MIS-C بیماری چند سیستمی است که می‌تواند سیستم‌های مهمی از جمله قلبی- عروقی، تنفسی، خونی و انعقادی، کلیوی و عصبی را درگیر کند. تشخیص MIS-C براساس وجود شواهد عفونت اخیر با SARS-CoV2، شواهد درگیری چند سیستم و معیارهای آزمایشگاهی التهاب بالا در غیاب علل دیگر مطرح می‌شود. تصویربرداری قفسه سینه در بسیاری از این بیماران، ممکن است شواهد درگیری کووید را نشان ندهد یا یافته‌های غیرطبیعی مانند پلورال افیوژن، کدورت‌های پچی یا تراکم موضعی و آتلکتازی دیده شود. در اکوکاردیوگرافی، شواهد درگیری پریکارد، میوکارد، اندوکارد و عروق کرونر به چشم می‌خورد که می‌تواند همراه با آریتمی قلبی باشد. در تصویربرداری شکم، شواهد آسیت در این بیماران، ممکن است گزارش شود. در آزمایش کامل خون، لنفوپنی، آنمی و ترومبوسیتوپنی شایع است و نشانگرهای التهابی نیز بسیار بالا هستند. در موارد خفیف بیماری، می‌توان بیماران را از نزدیک پیگیری نمود اما بسیاری از این کودکان به انواع شدید مبتلا شده و نیازمند بستری در بخش بیمارستان یا بخش مراقبت ویژه کودکان هستند. این مطالعه به مرور تظاهرات بالینی سندرم التهابی چندسیستمی در کودکان به دنبال COVID-19 می‌پردازد.

واژه های کلیدی: کووید-19، سندرم التهابی چند سیستمی، کودکان، بیماری کاوازاکی

مقدمه

ویروس سندرم عفونت حاد و شدید تنفسی ناشی از کرونا2(Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) (SARS-CoV2)، در اواخر دسامبر سال 2019 در چین گزارش شد و به عنوان عامل بیماری‌زای بیماری کووید-19 (COVID-19=Coronavirus disease 2019) معرفی شده است(1). این بیماری بعد از مدت کوتاهی از سوی سازمان بهداشت جهانی، پس از آن که کشورهای مختلفی در دنیا آن را گزارش کردند، در 21 مارس

مولف مسئول: محمدصادق رضایی - ساری: بلوار پاسداران، مرکز آموزشی درمانی بوعلی، مرکز تحقیقات عفونی اطفال E-mail: drmsrezaii@yahoo.com
1. استادیار، مرکز تحقیقات عفونی اطفال، پژوهشکده بیماری‌های واگیر، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
2. متخصص کودکان، مرکز تحقیقات عفونی اطفال، پژوهشکده بیماری‌های واگیر، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
3. استاد، مرکز تحقیقات عفونی اطفال، پژوهشکده بیماری‌های واگیر، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
تاریخ دریافت : 1400/4/16 تاریخ ارجاع جهت اصلاحات :1400/4/20 تاریخ تصویب : 1400/6/15

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-01-05]
[DOR: 20.1001.1.17359260.1400.31.201.17.5]

2020 به عنوان پاندمی معرفی شد(2). این ویروس تاکنون میلیون‌ها انسان را آلوده کرده و موجب مرگ بیش از 2 میلیون نفر در سرتاسر دنیا شده است(3). اگرچه بیش‌تر مبتلایان به این ویروس علائم خفیف سرشتی مانند تب، لرز، درد بدن، ضعف و بی‌حالی دارند، گاهی نیز علائم تنفسی یا گوارشی را تجربه می‌کنند، تعدادی از بیماران دچار علائم تنفسی یا سیستمیک شدید می‌شوند که می‌تواند منجر به مرگ آن‌ها شود(1). ویروس SARS-CoV2 که از خانواده کرونا ویروس می‌باشد ازطریق سیستم تنفسی میزبان و گیرنده‌های ACE[1] موجود بر روی اپیتلیوم تنفسی، وارد سلول می‌شود(4). دوره نهفتگی ویروس به طور متوسط 5 تا 6 روز است و بیش‌تر بیماران طی 11 روز، علامت‌دار می‌شوند. 2/5 تا 18 درصد افرادی که تست مثبت کووید دارند ممکن است بدون علامت باشند و لذا انتقال از افراد بدون علامت نیز ممکن است رخ دهد و در برخی مطالعات انتقال بدون علامت در 48 تا 62 درصد موارد گزارش شده است. از طرف دیگر بیماران قادر به انتقال ویروس به دیگران، یک تا سه روز قبل از بروز علائم هستند(5).

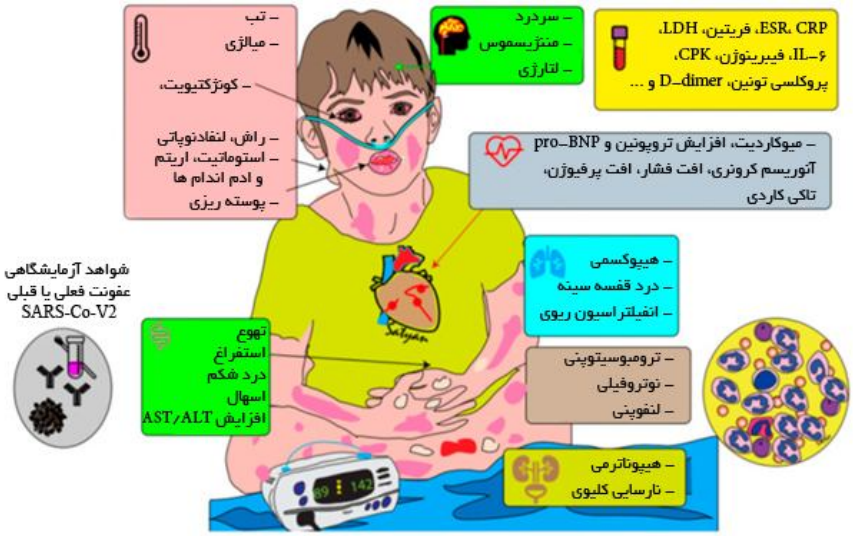
در گزارش‌های اولیه از این بیماری، موارد کمی از درگیری کودکان گزارش شده بود، به‌طوری‌که تصور بر این بود که کودکان از این بیماری مصون اند و یا علائم خفیفی از آن را ظاهر می‌کنند و کم‌تر از 2درصد بیماران بستری شده را کودکان تشکیل می‌دادند(6). اما با شیوع بیش‌تر بیماری و درگیری بیش‌تر خانواده‌ها و کودکان، گزارش‌هایی از موارد شدید و حتی کشنده بیماری در کودکان منتشر شد که در نهایت منجر به شناخت سندرم التهابی چندسیستمی کودکان ناشی از کووید-19 شد که توسط سازمان بهداشت جهانی و مرکز کنترل بیماری‌ها در ایالات متحده، به عنوان عارضه‌ای شدید و چند سیستمی در کودکان گزارش شد(7). در این سندرم که به‌صورت مخفف MIS-C[2] نامیده می‌شود، عوارض شدیدی در ارگان‌های مهم مانند سیستم قلبی عروقی، تنفسی، عصبی، کلیوی و یا حتی گوارشی رخ می‌دهد(1) که بالقوه تهدیدکننده زندگی کودکان هستند به‌طوری که تا 75درصد، این بیماران نیاز به حمایت همودینامیک داشته(6) و در صورت عدم درمان و اقدامات حمایتی مناسب، با مرگ و میر همراه است(1،7،8) (تصویر شماره 1).

این عارضه معمولاً 2 تا 4 هفته بعد از عفونت با کووید-19 (6) یا یک ماه بعد از اوج شیوع کووید-19 در بالغین شروع می‌شود(9). در گزارش‌های منتشر شده از MIS-C، تعداد کودکانی که سرولوژی مثبت کووید-19 داشتند، بیش‌تر از کودکانی بود که RT-PCR[3] مثبت داشتند که می‌تواند این نظریه را مطرح کند که MIS-C بیش‌تر یک پدیده ایمونولوژیک و بعد از عفونت است تا این‌که ناشی از عفونت اولیه باشد(1،9). از طرف دیگر، به نظر می‌رسد در بالغین با نارسایی شدید تنفسی ناشی از عفونت کووید-19 که حدود یک هفته بعد از شروع علائم دچار بدتر شدن شرایط بالینی می‌شوند، اختلال در سیستم ایمنی بیش‌تر از تهاجم مستقیم ویروس، توجیه‌کننده این تظاهرات باشد(9). کودکان کم‌تر از بالغین، دچار علائم تنفسی می‌شوند که شاید ناشی از بیان کم‌تر ژن گیرنده ACE-2 باشد که گیرنده SARS-CoV-2 است(10،11). اختلال ایمنی همراه با بیماری تنفسی با لنفوپنی (به‌خصوص NK cell، لنفوسیت‌های CD4 و لنفوسیت‌های B) و تولید دائمی سیتوکین‌های پیش التهابی مانند TNF-α[4] و اینترلوکین 6 مشخص می‌شود(12). براساس این اختلال در سیستم ایمنی است که درمان‌های تعدیل کننده سیستم ایمنی[5] در بالغین با عفونت شدید کووید-19 مطرح شده‌اند(9). تاکنون گزارش‌های متعددی از سندرم‌های بالینی مرتبط با کووید-19 در کودکان منتشر شده که به بهبود دیدگاه‌ها نسبت به این پاندمی و عوارض آن کمک شایانی می‌نماید. روند تدریجی تغییر در برخورد با این بیماران در این مقالات به وضوح به چشم می‌خورد. لذا

1. ACE= Angiotensin-converting enzyme
2. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children
3. RT-PCR= Reverse transcription polymerase chain reaction
4. TNF= Tumor necrosis factor
5. Immunomodulatory therapies

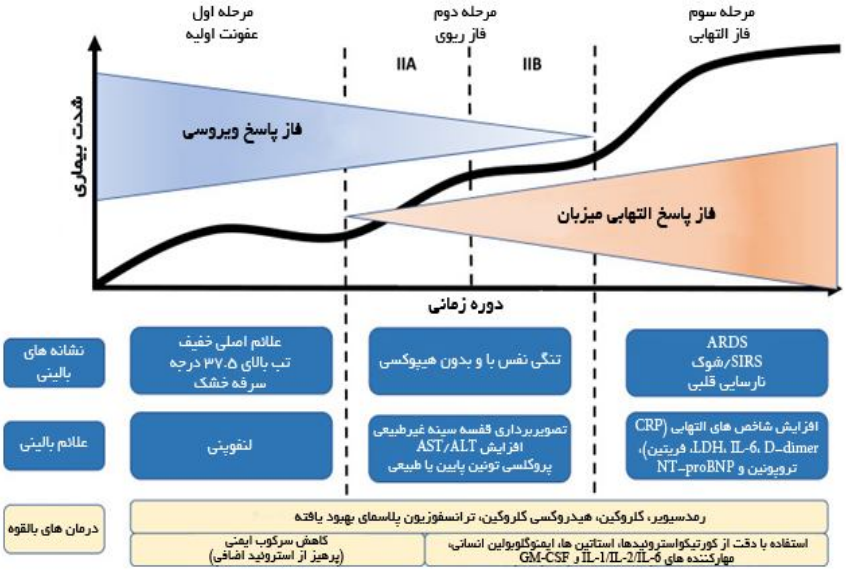
[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-01-05]
[DOR: 20.1001.1.17359260.1400.31.201.17.5]

در این مقاله، نشانه‌ها، عـوارض و شـیوه برخـورد بـا MIS-C مرتبط با کووید-19 براساس منابع منتشر شده تـاکنون و براساس دستورالعمل‌های موجود تنظیم شده اسـت. ایـن موارد ممکن است به مرور و تا زمـانی کـه پانـدمی تمـام زوایای خـود را نشـان دهـد و تجربـه و دانـش در آن بـه تکامل برسد تغییر کند. در مورد مراحل پاتوژنز کوویـد-19 دو زیر گروه مجزا که با هم همپوشانی دارند مطرح شده است. مرحله اول با حضور خود ویروس شروع مـی‌شـود در حالی کـه مرحلـه بعـد ناشـی از پاسـخ ایمنـی میزبـان است(4). بر این اساس بیمـاری کوویـد-19، بـا طـی سـه مرحله متوالی بالینی و متعاقب آن، افزایش شدت بیماری را نشان مـی‌دهـد کـه شـناخت ایـن مراحـل بـه انتخـاب رژیم‌های درمانی مناسب کمک شایانی خواهـد کـرد(4) (تصویر شماره 2).



تصویر شماره 1: فیزیوپاتولوژی MIS-C

ARDS= Acute respiratory distress syndrome; CRP= C-reactive protein; LDH= lactate dehydrogenase; NT-proBNP= N-terminal pro B-type natriuretic peptide; SIRS= systemic inflammatory response syndrome; GM-CSF= Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor



تصویر شماره 2: دسته بندی مراحل بالقوه پاتوژنز و فیزیوپاتولوژی MIS-C (9)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-01-05]
[DOR: 20.1001.1.17359260.1400.31.201.17.5]

مرحله اول بیماری (عفونت اولیه خفیف)

در مرحله اول بیماری، ویروس وارد بدن میزبان شده و علائم اولیه بیماری بروز می‌کند. در بسیاری از بیماران، این مرحله شامل دوره نهفته[1] و علائم غیر اختصاصی و خفیف بیماری مانند ضعف، تب و سرفه خشک است. در این مرحله ویروس در بدن میزبان در حال تکثیر است و بیش‌تر از همه در بافت تنفسی مستقر شده است. ویروس SARS-CoV2 همانند سایر ویروس‌های این خانواده، به گیرنده مهارکننده آنژیوتانسین2[2] در سلول‌های انسانی متصل می‌شود. این گیرنده‌ها در انسان به فراوانی در بافت ریه، روده کوچک و اندوتلیوم عروقی وجود دارند. با توجه به راه انتقال هوابرد بیماری و وجود گیرنده‌های ویروس در بافت تنفسی، بیماری معمولاً با علائم خفیف تنفسی و سرشتی شروع می‌شود. تشخیص بیماری در این مرحله با بررسی نمونه تنفسی با PCR[3]، بررسی سرولوژی IgG و IgM کووید-19، تصویربرداری ریه، شمارش سلول‌های خونی (CBC[4]) و تست‌های عملکرد کبدی است. در CBC، لنفوپنی و نوتروفیلی دیده می‌شود. درمان در این مرحله بر درمان علامتی متمرکز است. در صورتی که داروهای ضد ویروس مانند رمدسیویر دردسترس باشند، برای بیماران خاص می‌تواند مفید باشد و موجب کاهش مدت علائم و کاهش انتقال بیماری شده و یا حتی ممکن است جلوی تشدید بیماری را بگیرد. در واقع اگر بتوان بیماری را در افراد در این مرحله متوقف کرد، پیش‌آگهی و بهبودی عالی خواهد بود(4).

مرحله دوم بیماری (عفونت خفیف، درگیری ریوی)

در مرحله دوم بیماری که بیماری در ریه مستقر شده است، تقسیم ویروس در ریه و التهاب بافت ریه وجود دارد. در این مرحله بیماران دچار پنومونی ویروسی، سرفه، تب و احتمالاً هیپوکسی می‌شوند. در تصاویر رادیولوژیک و سی تی اسکن ریه این بیماران، ارتشاح دوطرفه ریوی یا کدورت شیشه مات[5] دیده می‌شود. در CBC، تشدید لنفوپنی و یا افزایش ترانس آمینازهای کبدی دیده می‌شود. بسیاری از این بیماران در این مرحله نیاز به بستری در بیمارستان پیدا می‌کنند. در این مرحله نیز درمان‌ها بر درمان‌های حمایتی و یا آنتی وایرال مانند رمدسیویر استوار است. در موارد هایپوکسی شدید، ممکن است کورتیکواستروئیدها کمک کننده باشند(4)

مرحله سوم بیماری (شدید، التهاب سیستمی[6])

تعداد کمی از بیماران دچار این مرحله از بیماری می‌شوند که به‌طور مشخص با سندرم‌های خارج ریوی و سیستمیک همراهی دارد. در این مرحله، نشان گرهای التهاب سیستمیک افزایش می‌یابند و کاهش قابل توجه سلول‌های T کمک کننده، سرکوب گر و تنظیم کننده[7] رخ می‌دهد(13). سیتوکین‌های التهابی مانند اینترلوکین 2، اینترلوکین 6، اینترلوکین 7، فاکتور محرک کولونی گرانولوسیت (GCSF)، CRP[8]، فریتین و D-dimer در این بیماران افزایش می‌یابد(14). حتی تروپونین و Pro BNP[9] نیز افزایش یابد(15). در این مرحله شوک و نارسایی چند سیستمی و تنفسی دور از انتظار نیست. در این مرحله است که داروهای تنظیم‌کننده سیستم ایمنی[10] مانند کورتیکواستروئید، مهارکننده‌های سیتوکین‌ها مانند توسیلیزوماب (مهارکننده اینترلوکین 6)، آناکینرا (آنتاگونیست گیرنده اینترلوکین 1)(16) و ایمونوگلبولین داخل وریدی، ممکن است در کنترل این روند التهابی کمک کنند. مراحل ذکر شده در بالا در مورد یافته‌های کلی است که در جریان پاندمی کووید-19 در تمام سنین مطرح شده است. شیوع ابتلا به کووید-19 در کودکان بسیار کم‌تر از بزرگسالان است و به نظر می‌رسد درگیری شدید کووید-19 و مرگ و میر ناشی از آن نیز در کودکان به نسبت بزرگسالان کم‌تر باشد. تمایل به درگیری بیش‌تر در راه‌های هوایی فوقانی، تفاوت در

1. Incubation period
2. Angiotensin-converting enzyme 2 receptor
3. PCR= Polymerase chain reaction
4. CBC= Complete blood count

5. ground glass opacities
6. Systemic hyperinflammation
7. Helper, suppressor, and regulatory T cell
8. CRP= C-reactive protein
9. N-terminal pro B-type natriuretic peptide
10. Immunomodulatory agents

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-01-05]

[DOR: 20.1001.1.17359260.1400.31.201.17.5]

بیـان گیرنـده‌هـای ACE2 و رنـین -آنژیوتانسـین، پاسـخ خفیف‌تر سیستم ایمنـی، سـطوح کـم‌تـر اینترلـوکین 6، اینترلوکین 10، میلوپراکسیداز و سـلکتین P، سـطوح بـالای مولکول چسبنده داخل سلولی1[11] و نقش احتمالاً محـافظتی لنفوسیت‌هـا مـی‌توانـد توجیـه کننـده چنـین تفـاوتی در کودکـان باشـد(17). MIS-C کـه فـرم شـدید بیمـاری کوویـد -19 در کودکـان اسـت، بـا درگیـری‌هـای چنـد سیستمی خود را نشان داده و معمولاً با سندرم‌های بـالینی متعـددی ماننـد بیمـاری کـاوازاکی، سـندرم شـوک توکسیک، انسفالوپاتی و ... مشخص مـی‌شـود(1،18،19). جـدول شـماره 1 معیارهـای منتشـر شـده بـرای MIS-C توسط سازمان بهداشت جهانی و CDC ایالات متحده را نشان می‌دهد کـه در حـال حاضـر نیـز بـه عنـوان مأخـذ تشخیص این سندرم مورد استناد قرار می‌گیرد.

جدول شماره 1: مقایسه ویژگی‌های بالینی و آزمایشـگاهی بیمـاران مبتلا به بیماری کاوازاکی(KD)، سندرم شوک کاوازاکی(KDSS)، سندرم شوک توکسیک (TSS) با MIS-C (9)

	MIS-C	بیماری کاوازاکی	سندرم شوک کاوازاکی	سندرم شوک توکسیک
سن بروز بیماری	بالاتر (6 ماه تا 16 ساله)	پایین‌تر	پایین‌تر	بالاتر
هایپوتانسیون	****	***	**	**
تغییرات مخاطی	****	*	*	****
راش	*	*	*	مشخصاً اریترودرمی
پوسته ریزی	*	*	*	*
تغییرات هوشیاری یا انسفالوپاتی	*	بندرت	*	*
استفراغ، اسهال و یا درد شکم	**	بندرت	*	*
دیسترس تنفسی	*	بندرت	*	****
میالژی	*	***	***	*
گلبول سفید خون	نوتروفیلی/لنفوپنی	نوتروفیلی	نوتروفیلی	نوتروفیلی
پلاکت	⬇	⬆	⬇، نرمال، ⬆	⬇
PT, PTT	⬆	نرمال	نرمال یا ⬆	⬆
فیبرینوژن	⬇، نرمال، ⬆	نرمال	نرمال یا ⬆	⬇
D-dimer	⬆	نرمال	نرمال یا ⬆	⬆
ALT	نرمال یا ⬆	نرمال یا ⬆	نرمال یا ⬆	نرمال یا ⬆
کراتینین	⬆	نرمال	⬆	⬆
تروپونین	⬆	نرمال یا ⬆	⬆	نامشخص
Pro-BNP	⬆⬆	نرمال یا ⬆	⬆	نامشخص
فریتین	⬆	نرمال یا ⬆	نرمال یا ⬆	نرمال
CRP	⬆⬆	⬆	⬆⬆	⬆
دیلاتاسیون یا آنوریسم عروق کرونر	*	*	**	***
اختلال عملکرد بطنی قلبی	*	****	*	بندرت
نارسایی دریچه ای	*	*	**	بندرت

*: همیشه وجود دارد؛ ** : تقریباً همیشه وجود دارد؛ *** : هیچوقت وجود ندارد؛

**** :ممکن است وجود داشته باشد یا خیر؛ ⬆:افزایش، ⬆⬆:افزایش زیاد؛ ⬇: کاهش

ALT=alanine transaminase; pro-BNP=pro-B-type natriuretic peptide; CRP=C-reactive protein; KD= Kawasaki Disease; KDSS= Kawasaki Disease shock syndrome; MIS-C= multisystem inflammatory syndrome in children; TSS= toxic shock syndrome; WBC= white blood cell count

1. Intracellulariadhesionimolecule-1

سندرم‌های بالینی مرتبط با MIS-C

کاوازاکی مرتبط با COVID-19

بیماری کاوازاکی که یک واسکولیت عروق متوسط در دوران کودکی است از سال 1967 توسط کـاوازاکی از ژاپن گزارش شد(20) و پس از آن در سراسر دنیا و از جمله ایران نیز گزارش شده است(21-23). بیش‌ترین مـوارد گزارش شده بیماری کاوازاکی از کشورهای شرق آسیا به ویژه ژاپن و کره بـوده اسـت(21). بیمـاری کـاوازاکی مهم‌ترین علت بیماری قلبی اکتسـابی در کشـورهای توسـعه یافته است(9،24). تیوپـاتوژنز بیمـاری همچنـان ناشـناخته است اما به نظر می‌رسـد ناشـی از تعامـل دو عامـل مهـم ژنتیک و یک عامل عفونی ناشناخته باشد چـرا کـه ایـن بیماری در مناطق جغرافیایی خاصی از آسـیا بـیش‌تـرین شیوع را دارد. در نیمکره شمالی، در مـاه‌هـای ژانویـه تـا مارس بیش‌تر بروز می‌کند و کودکان زیر 6 مـاه نیـز بـه ندرت دچار کاوازاکی می‌شوند کـه مـی‌توانـد بـه علـت انتقال ایمونوگلبولین‌های مادری باشد.

در هر حال، این نشانه‌ها می‌تواند مبین وجـود یـک آنتی ژن یا عامـل عفـونی باشـد؛ هرچنـد تـاکنون عامـل مشخصی برای آن پیدا نشده است(20). پـیش از پانـدمی کووید -19، گزارش مواردی از بروز خانوادگی کـاوازاکی در فاصله زمانی کوتاه، می‌تواند نشـان‌دهنـده ردپـایی از عفونـت بـه عنـوان یـک عامـل شـروع‌کننـده بیمـاری کاوازاکی باشد(20). در پانـدمی کوویـد -19، کودکـانی که به فرم شدید بیماری (MIS-C) مبتلا می‌شوند گـاهی علائمی مانند بیماری کاوازاکی را نشان مـی‌دهنـد(1،19،20). به‌طوری که در گزارش‌های اولیه پاندمی کوویـد -19 در کودکان در ایتالیا، در مقایسـه بـا 5 سـال قبـل از پانـدمی میزان بروز کـاوازاکی 30 برابـر شـده بـود(25). در واقـع بسـیاری از بیمـاران مبـتلا بـه MIS-C، علائمـی ماننـد کونژکتیویت دوطرفه غیرچرکی، تغییرات مخاط دهـان: زبان توت فرنگـی، لـب‌هـای خشـک و تـرک خـورده، یافته‌های پوستی متعدد، تمایل به درگیری قلب بـه ویـژه عـروق کرونـر و افـزایش نشـانگرهای التهـابی را نشـان

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-01-05]

[DOR: 20.1001.1.17359260.1400.31.201.17.5]

می‌دهند(1،20-18). اما باید در نظر داشت که این دو بیماری، علاوه بر موارد مشترک، در برخی جنبه‌ها متفاوتند. علاوه بر این که سن بیماران مبتلا به MIS-C معمولاً بیش‌تر از بیماران مبتلا به کاوازاکی است، شیوع علائم شکمی و اختلال عملکرد بطن چپ نیز در MIS-C شایع‌تر است(26). مارکرهای التهابی مانند ESR و CRP در هر دو بیماری افزایش یافته است(9)، اما لکوپنی، لنفوپنی و یا ترومبوسیتوپنی در MIS-C به کرات دیده می‌شود(1،18،19). جدول شماره 1 تفاوت‌ها و تشابه بیماری کاوازاکی را با MIS-C نشان می‌دهد. تعدادی از بیماران مبتلا به کاوازاکی، ممکن است دچار شوک و هیپوتانسیون، مانند آن‌چه در سپسیس باکتریال دیده می‌شود شوند. در مقایسه با سایر مبتلایان به بیماری کاوازاکی، بیماران مبتلا به سندرم شوک کاوازاکی (KDSS[12])، بیش‌تر احتمال دارد که دچار باندمی (افزایش شمار باندسل)، کاهش تعداد پلاکت و میزان هموگلوبین و افزایش مقدار CRP شوند(27،9). این بیماران بیش‌تر دچار دیلاتاسیون عروق کرونر و اختلال عملکرد بطن قلب می‌شوند(28). هر چند درمان بیماران مبتلا به کاوازاکی و KDSS یکسان است، اما احتمال شکست درمان خط اول در بیماران KDSS بیش‌تر است(29،9) و این گروه از بیماران هستند که ویژگی‌های بالینی مشابه‌تری نسبت به MIS-C دارند(9).

سندرم شوک توکسیک

سندرم شوک توکسیک (TSS[13]) ثانویه فعالیت غیرقابل کنترل سیستم ایمنی نسبت به سوپرآنتی‌ژن‌ها است که در واقع پروتئین‌هایی هستند که به‌صورت غیر انتخابی سلول‌های T را تحریک می‌کنند و منجر به ترشح وسیع سیتوکینی می‌شوند. گونه‌های باکتریایی مانند استاف اورئوس واسترپ پیوژن می‌توانند اگزوتوکسین‌هایی تولید کنند که مانند سوپرآنتی ژن رفتار کنند. ویروس‌ها هم می‌توانند نقش سوپرآنتی ژنی داشته باشند(9). مطالعات قبلی در مورد SARS-CoV-1 نشان می‌دهد که ساختار ویروسی آن می‌تواند نقش سوپرآنتی ژنی داشته باشد(30،9). تظاهرات بالینی TSS شامل هایپوتانسیون، راش منتشر اریترودرمیک، درگیری غشاهای مخاطی و اختلال چند سیستمی (کلیه، کبد، خون، تنفس، عضلانی و نورولوژیک) است(1،9،18،31). درمان TSS، شامل مایع درمانی، آنتی‌بیوتیک مناسب بر علیه عفونت مسئول و در موارد هایپوتانسیون مقاوم، IVIG است(1،9،18). مکانیسم احتمالی تاثیر IVIG در TSS، خنثی کردن سوپرآنتی ژن‌های باکتریال و کاهش پاسخ ایمنی تشدید شده است(9). در TSS، سن بیماران به‌طور متوسط 4±9 سال است و معمولاً مقدار هموگلوبین نرمال بوده، اما تعداد پلاکت کاهش یافته ولی کراتینین ممکن است افزایش یابد(9). در پاندمی نوپدید کووید-19، بیماران مبتلا به MIS-C می‌توانند علائم و نشانه‌هایی مانند TSS نشان‌دهند، مانند راش، هایپوتانسیون و اختلال عملکرد چندسیستمی. در گزارش‌های اولیه MIS-C نیز به کرات به این سندرم‌ها اشاره شده است(1،18). جدول شماره 1 ویژگی‌ها و تفاوت‌های این دو بیماری را بیان می‌کند.

درگیری ارگان‌های مختلف در MIS-C

اگر چه در راهنماهای بالینی، به معیارهای تشخیصی این سندرم بالینی اشاره شده است (جدول شماره 1)، در این بخش به تفصیل در مورد علائم بیماران و درگیری سیستم‌های مختلف پرداخته می‌شود.

سیستم قلبی - عروقی: درگیری سیستم قلبی - عروقی در MIS-C بسیار شایع است و شامل درگیری همه لایه‌های قلب است. درگیری پریکارد (پریکاردیال افیوژن)، میوکاردیت یا اختلال عملکرد بطن‌ها یا اختلال سیستم هدایتی قلب با انواع آریتمی، التهاب دریچه‌ها یا واسکولیت عروق کرونر به کرات در کودکان گزارش شده است. فراوانی دقیق درگیری قلبی درMIS-C مشخص

1. Kawasaki disease shock syndrome
2. Toxic Shock Syndrome

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-01-05]
[DOR: 20.1001.1.17359260.1400.31.201.17.5]

نیست، اما در مطالعات منتشر شده تاکنون، 30 تا 40 درصد این بیماران، کاهش عملکرد بطن چپ و 8 تا 19 درصد آن‌ها نیز عروق کرونر غیرطبیعی داشتند(32،8،7). در گزارش‌هایی که بیماران شدید MIS-C را گزارش کرده‌اند، میزان درگیری قلبی بسیار بیش‌تر بوده است، به طوری که کاهش عملکرد بطن چپ تا 60 درصد بیماران و عروق کرونر غیرطبیعی بین 20 تا 50 درصد بیماران گزارش شده است(34،33،7). هرچند تشابهات بسیاری در علائم MIS-C و بیماری کاوازاکی وجود دارد، اختلال عملکرد بطنی و اختلال دریچه‌ای در MIS-C شایع‌تر از بیماری کاوازاکی است(1). با این که مکانیسم آسیب قلبی در MIS-C کاملاً مشخص نشده است اما علل احتمالی آن می‌تواند آسیب ناشی از التهاب سیستمیک، میوکاردیت حاد ویروسی، هایپوکسی، کاردیومیوپاتی ناشی از استرس و به ندرت ایسکمی ناشی از درگیری عروق کرونر باشد(34). یافته‌های بافت شناسی زیادی از این بیماران در دست نیست. در یک گزارش از بیمار MIS-C فوت شده، شواهد میوکاردیت، پریکاردیت و اندوکاردیت دیده شد که با ارتشاح سلول‌های التهابی همراه بودند و حتی ویروس SARS-CoV-2 را با میکروسکوپ الکترونی در بافت قلب این بیمار یافتند(35). البته همه یافته‌های بالینی این بیمار کاملاً با MIS-C سازگار نبود و درگیری شدید ریوی در این بیمار، شاید نشان دهنده فرم شدید عفونت ویروسی بود تا MIS-C.

سیستم تنفسی: در جریان عفونت کووید-19 درگیری دستگاه تنفسی با علائم خفیف مانند آبریزش بینی، عطسه و سرفه شیوع بیشتری دارد ولی ممکن است تعدادی از کودکان به سمت درگیری شدید یا نارسایی تنفسی پیش بروند(1). درگیری تنفسی در بیمارانی که دچار MIS-C شده‌اند، می‌تواند علاوه بر تهاجم شدید ویروس به دستگاه تنفسی، ناشی از اختلال در عملکرد سیستم قلبی عروقی، واسکولیت یا علل ایمونولوژیک یا اختلالات هماتولوژیکی مانند کواگولوپاتی یا آنمی باشد. عفونت ثانویه نیز می‌تواند یکی از علل احتمالی شدت دیسترس تنفسی باشد.

سیستم کلیوی: آسیب حاد کلیه در بیماران MIS-C نادر نیست و در برخی مطالعات 16 تا 18درصد موارد دچار درجاتی از آسیب حاد کلیه می‌شوند(37،36). درگیری کلیوی در بیشتر موارد خفیف است ولی ممکن است با اختلال فشارخون، کاهش فیلتراسیون کلیوی، اختلالات الکترولیتی، دفع پروتئین و یا هماچوری همراه شود(37،1). مکانیسم آن ناشناخته است و ممکن است ناشی از تهاجم مستقیم ویروس به کلیه، پدیده‌های ایمونولوژیک، انعقادی، سپسیس یا هایپوپرفیوژن و درموارد خاص، توکسیسیته ناشی از داروها باشد.

دستگاه گوارش: علائم گوارشی مانند اسهال، استفراغ یا درد شکم در بیماران مبتلا به کووید-19 نادر نیست. اما در MIS-C ممکن است به سمت علائم شکم حاد مانند پریتونیت پیش برود. اختلال در ضمائم سیستم گوارشی مانند درگیری کبدی با افزایش آنزیم‌های کبدی، کاهش آلبومین، اختلال مسیرهای انعقادی (PT,PTT) یا پانکراتیت نیز گزارش شده‌اند. ایلئوس و یا آسیت، هپاتومگالی یا اسپلنومگالی نیز در فرآیند MIS-C با علل مختلف احتمالی دیده شده است(39،38،26،1).

سیستم عصبی: علائم نورولوژیک در این کودکان شایع است و شامل سردرد، لتارژی، گیجی[14] و بی‌قراری است. تعداد کمی از بیماران ممکن است با درگیری‌های شدیدتر سیستم عصبی مواجه شوند مانند کاهش هوشیاری و تشنج، سکته مغزی، مننگوانسفالیت، ضعف عضلانی، علائم ساقه مغز و مخچه‌ای که در انسفالوپاتی همراه با MIS-C گزارش شده است(40،8،1). در یک مطالعه تا 20 درصد کودکان مبتلا به MIS-C علائم نورولوژیک داشتند و درگیری شدید نورولوژیک مانند انسفالوپاتی شدید، دمیلینه شدن سیستم عصبی مرکزی، ادم شدید و حاد مغزی و سندرم گیلن باره در 3 درصد

1. confusion

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-01-05]
[DOR: 20.1001.1.17359260.1400.31.201.17.5]

بیماران گزارش شد(40). فلج اعصاب کرانیال نیز در بیماران MIS-C گزارش شده است (6 نفر از 47 بیمار)(41). مانند بسیاری از عوارض کووید-19، اتیولوژی دقیق درگیری سیستم عصبی ناشناخته است.

پوست و مخاط: همان‌طورکه در جدول شماره 1 آمده، درگیری پوستی مخاطی در تشخیص MIS-C استفاده می‌شود و تعداد قابل توجهی از بیماران، دچار ضایعات پوستی یا مخاطی می‌شوند، به‌طوری که در گزارش‌ها بیش از 80 درصد بیماران MIS-C، یافته‌های مثبت جلدی مخاطی دارند. طول مدت این ضایعات می‌تواند چند ساعت تا چند روز باشد(42).

بررسی کودکان مبتلا به کووید-19 به‌طور کلی (موارد شدید کووید-19 و یا موارد MIS-C) نشان می‌دهد که بیمارانی که ضایعات پوستی مخاطی دارند، معمولاً حال عمومی بدتر و تاکی کاردی بیش‌تری دارند و نشان گرهای التهابی بالاتر و لنفوپنی شدیدتری را تجربه می‌کنند(43). میزان خطر نسبی[15] برای بستری در بخش مراقبت ویژه در بیمارانی که ضایعات پوستی مخاطی به‌طور کلی داشتند 10، برای پرخونی ملتحمه (کونژکتیویت) 30 و برای راش پوستی 6 بود. علی رغم این که کونژکتیویت در بالغین مبتلا به کووید-19 علامت مهمی نیست، اما همان‌طورکه گفته شد در کودکان علامتی مهم برای پیشگویی بستری در بخش مراقبت ویژه است(43). چنین تفاوتی در میان گروه کودکان مبتلا به MIS-C دیده نشده است(42)، یعنی وجود یا عدم وجود درگیری مخاطی در میان کودکان مبتلا به MIS-C به تنهایی پیش‌گویی‌کننده شدت بیماری نیست. در مطالعه‌ای که علائم پوستی مخاطی 47 کودک مبتلا به MIS-C را گزارش کرده است(41)، 27 نفر از آن‌ها (57 درصد) کونژکتیویت، 32 نفر (68 درصد) راش سیستمیک، 6 نفر (13درصد) تورم در انتهاها (دست‌ها یا پاها)، 23 نفر (49درصد) زبان قرمز یا متورم و 5 نفر (10 درصد) زبان توت فرنگی داشتند.

بطور کلی، یافته‌های دهانی و یا دهانی حلقی در بیش از نیمی از بیماران، دیده شد. سه نفر از این کودکان، تاول یا زخم در دهانشان داشتند. درگیری پوستی مخاطی در جریان MIS-C شامل کونژکتیویت دوطرفه غیرچرکی، ادم یا قرمزی اطراف چشم، تغییرات مخاط دهان مانند لب‌های قرمز، خشک و ترک خورده، زبان توت فرنگی، راش‌های پلی مورف به همراه قرمزی یا ادم دست‌ها و پاها و یا کف دست و پا، پوسته ریزی از بستر ناخن می‌باشد(1،18،19،42).

راش‌های پوستی در MIS-C، به اشکال مختلفی گزارش شده است مانند ماکولوپاپولر، Target shape یا مشبک که ممکن است ظاهر بیماری‌هایی مانند کاوازاکی، سندرم شوک توکسیک، استیون جانسون یا اریتم انفکشیوزوم را تقلید کند. سایر ضایعات پوستی مانند اشکال موربیلیفرم، اسکارلتی فرم، کهیری یا لویدوئید می‌توانند باشند. اندازه ضایعات از پلاک‌های حلقوی کوچک تا متوسط با ظاهر کهیری متغیر است. گاهی ضایعات موربیلیفرم با پاپول‌های به هم چسبیده یا پلاک هم دیده می‌شود. پچ یا پلاک‌های مشبک (رتیکوله) و ماکول‌های متراکم هم در این بیماران دیده می‌شود. این ضایعات ممکن است خارش‌دار نیز باشند. پورپورا نیز در این بیماران دیده شده که در وسط پلاک‌های کهیری، نمای اریتم مولتی فرم را به ضایعات داده است. این ضایعات توزیع منتشر در بیماران دارند و در تمام قسمت‌های بدن گزارش شده‌اند(45،44،42)، بیش‌تر در تنه و اندام‌ها دیده می‌شود و با نسبت کمی کمتر ممکن است صورت، کف دست و پا یا چین‌ها را درگیر کند(43). اگر چه در برخی مطالعات به تفاوت توزیع ضایعات پوستی در کودکان مبتلا به کووید-19 در مقایسه با MIS-C پرداخته‌اند(45)، اما با توجه به تعداد کم حجم نمونه در این مطالعات، نمی‌توان در این خصوص به نتیجه قوی رسید. ندرت ضایعات نکروتیک در بیماران نیز گزارش شده است(46).

1. odds ratio

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-01-05]

[DOR: 20.1001.1.17359260.1400.31.201.17.5]

غدد درون ریز و متابولیسم: پانکراتیت و یـا دیابـت پس از ابتلا به کووید-19 در بالغین گـزارش شـده و بـه تازگی گزارشی از ابتلا به دیابت و کتواسیدوز دیابتی در دختـر 8 سـاله مبـتلا بـه MIS-C منتشـر شـده اسـت(47). مکانیسم مشخصی برای این پدیده مطرح نشده اما تهاجم مستقیم ویـروس و یـا درمـان‌هـای مـورد اسـتفاده ماننـد کورتیکواستروئیدها می‌توانند بر متابولیسم گلوکز مـؤثر باشند(48،47). اختلالات الکترولیتی نیـز در بیمـاران MIS-C گزارش شده ماننـد هـایپومنیزیومی یـا هایپونـاترمی کـه معمولاً به درمان جایگزین پاسخ می‌دهد(1).

خونی: در اولین گزارش‌های منتشـر شـده در مـورد کووید-19، به لکوپنی، لنفوپنی، آنمی و ترومبوسیتوپنی اشاره شده بود(49). در MIS-C نیز اختلالات خـونی، بـه ویژه آنمی و ترومبوسیتوپنی بسیار شایع و مهم هسـتند و در مـدیریت درمـان بیمـاران، نقـش بسـزایی دارنـد(1). بـرخلاف کـاوازاکی تیپیـک و مشـابه سـندرم شـوک کاوازاکی، بسیاری بیمـاران MIS-C در شـروع بیمـاری، ترومبوسایتوپنی یا پلاکت حداقل میزان نرمال را دارنـد. بسیاری از بیماران، پس از فـاز حـاد دچـار ترومبوسـیتوز واکنشی می‌شوند(19،18،1).

بیمـاران مبـتلا بـه MIS-C در معـرض حـوادث ترومبوتیک هستند که می‌تواند ناشی از آسیب اندوتلیال یا افزایش انعقادپذیری مانند افزایش فـاکتور 8، افـزایش فیبرینـوژن، ذرات پـیش انعقـادی در جریـان خـون (Circulating prothrombotic microparticles) یـا هایپرویسکوزیتی باشد. این بیماران مانند بیماران مبتلا به کـاوازاکی کـه دچـار آنوریسـم بـزرگ عـروق کرونـر شده‌اند، در خطر سکته و انفارکت قلبی قـرار دارنـد(21). اختلالات انعقادی و کوآگولوپاتی در MIS-C به حـدی است کـه جـزو معیارهـای WHO در تشـخیص MIS-C استفاده می‌شوند(1،52-50).

میالژی: با این‌که در بیماری کووید-19 در کودکان دیـده مـی‌شـود(49) امـا در مـوارد MIS-C نیـز دردهـای عضلانی در این بیماران گزارش شده است(53،1).

در پایان مـی‌تـوان نتیجه‌گیـری کـرد کـه علائـم و نشـانه‌هـای کوویـد-19 بـا درگیـری طیـف وسـیعی از سیستم‌ها همراه است کـه در MIS-C بایـد بـه آن توجـه شود. درگیری برخی از ارگان‌ها شدیدتر بـوده و ممکـن است منجر به عوارض طولانی مدت یا مرگ و میر شود. بنابراین توجه به علائم و نشانه‌ها و مداخله بـه هنگـام در این بیماران، ضروری است.

References

1. Shahbaznejad L, Navaeifar MR, Abbaskhanian A, Hosseinzadeh F, Rahimzadeh G, Rezai MS. Clinical characteristics of 10 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome associated with COVID-19 in Iran. BMC pediatr 2020; 20(1): 513.
2. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. Avaiable at: https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19--11-march-2020, Accessed April 1, 2021.
3. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard avaiable at: https://covid19.who.int/. Accessed April 1, 2021.
4. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: a clinical–therapeutic staging proposal. J Heart Lung Transplant 2020; 39(5): 405-407.
5. Stawicki SP, Jeanmonod R, Miller AC, Paladino L, Gaieski DF, Yaffee AQ, et al. The 2019–2020 novel coronavirus (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) pandemic:A joint american college of academic international medicine-world academic council

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-01-05]
[DOR: 20.1001.1.17359260.1400.31.201.17.5]

of emergency medicine multidisciplinary COVID-19 working group consensus paper. J Glob Infect Dis 2020; 12(2): 47-93.

6. Ouldali N, Toubiana J, Antona D, Javouhey E, Madhi F, Lorrot M, et al. Association of intravenous immunoglobulins plus methylprednisolone vs immunoglobulins alone with course of fever in multisystem inflammatory syndrome in children. Jama 2021; 325(9): 855-864.
7. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kaforou M, Jones CE, Shah P, et al. Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2. Jama 2020; 324(3): 259-269.
8. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF, et al. Multisystem inflammatory syndrome in US children and adolescents. New England J Med 2020; 383(4): 334-346.
9. Nakra NA, Blumberg DA, Herrera-Guerra A, Lakshminrusimha S. Multi-system inflammatory syndrome in children (MIS-C) following SARS-CoV-2 infection: review of clinical presentation, hypothetical pathogenesis, and proposed management. Children (Basel) 2020; 7(7): 69.
10. Rawat M, Chandrasekharan P, Hicar MD, Lakshminrusimha S. COVID-19 in Newborns and Infants—Low Risk of Severe Disease: Silver Lining or Dark Cloud? Am J Perinatol 2020; 37(8): 845-849.
11. Bunyavanich S, Do A, Vicencio A. Nasal gene expression of angiotensin-converting enzyme 2 in children and adults. JAMA 2020; 323(23): 2427-2429.
12. Giamarellos-Bourboulis EJ, Netea MG, Rovina N, Akinosoglou K, Antoniadou A, Antonakos N, et al. Complex immune dysregulation in COVID-19 patients with severe respiratory failure. Cell Host Microbe 2020; 27(6): 992-1000 e3.
13. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. Clin Infect Dia 2020; 71(15): 762-768.
14. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. JAMA Intern Med 2020; 180(7): 934-943.
15. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet 2020; 395(10229): 1033-1034.
16. Gao Y, Chen Y, Liu M, Shi S, Tian J. Impacts of immunosuppression and immunodeficiency on COVID-19: A systematic review and meta-analysis. The Journal of Infection 2020; 81(2): e93.
17. Sinaei R, Pezeshki S, Parvaresh S, Sinaei R. Why COVID-19 is less frequent and severe in children: a narrative review. World J Pediatr 2020; 17(1): 10-20.
18. Navaeifar MR, Ghazaghi MP, Shahbaznejad L, Rouhanizadeh H, Abutalebi M, Varandi MR, et al. Fever with rash is one of the first presentations of COVID-19 in children: A case report. Int Med Case Rep J 2020; 13: 335-340.
19. Navaeifar MR, Shahbaznejad L, Sadeghi Lotfabadi A, Rezai MS. COVID-19-Associated Multisystem Inflammatory Syndrome Complicated with Giant Coronary Artery Aneurysm. Case Rep Pediatr 2021; 2021: 8836403.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-01-05]

[DOR: 20.1001.1.17359260.1400.31.201.17.5]

20. Ebina-Shibuya R, Namkoong H, Shibuya Y, Horita N. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) with COVID-19: insights from simultaneous familial Kawasaki disease cases. Int J Infecti Dis 2020; 97: 371-373.
21. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M, 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(17): e927-e99.
22. Rezai MS, Shokohi L, Saffar MJ, Zeinali A, Abaskhanian A. Investigating the Relationship between Eosinophilia and Coronary Artery Disease in Patients with Kawasaki Disease. J Mazandaran Univ Med Sci 2012; 22(88): 10-16 (Persian).
23. Rezai M, Siadati S, Khotaei G, Mamishi S, Sabuni F, Poorakbari B, et al. Isolation of Kawasaki disease-associated with bacterial sequence from peripheral blood leukocytes. J Mazandaran Univ Med Sci 2008; 18(64): 22-28 (Persian).
24. Uehara R, Belay ED. Epidemiology of kawasaki disease in Asia, Europe, and the United States. J Epidemiol 2012; 22(2): 79-85.
25. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, 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(10239): 1771-1778.
26. Belhadjer Z, Méot M, Bajolle F, Khraiche D, Legendre A, Abakka S, et al. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. Circulation 2020; 142(5): 429-436.
27. Panigrahy N, Policarpio J, Ramanathan R. Multisystem inflammatory syndrome in children and SARS-CoV-2: A scoping review. J pediatr Rehabil Med 2020; 13(3): 301-316.
28. Radia T, Williams N, Agrawal P, Harman K, Weale J, Cook J, et al. Multi-system inflammatory syndrome in children & adolescents (MIS-C): A systematic review of clinical features and presentation. Paediat Respir Rev 2020; 38: 51-57.
29. Carlotti APCP, de Carvalho WB, Johnston C, Gilio AE, de Sousa Marques HH, Ferranti JF, et al. Update on the diagnosis and management of COVID-19 in pediatric patients. Clinics (Sao Paulo) 2020; 75: e2353.
30. Niaz T, Hope K, Fremed M, Misra N, Altman C, Glickstein J, et al. Role of a Pediatric Cardiologist in the COVID-19 Pandemic. Pediatr Cardiol 2020; 42(1): 19-35.
31. eerdoss J, Pilania RK, Karkhele R, Kumar TS, Danda D, Singh S. Severe COVID-19, multisystem inflammatory syndrome in children, and Kawasaki disease: immunological mechanisms, clinical manifestations and management. Rheumatol Int 2020; 41(1): 19-32.
32. Godfred-Cato S, Bryant B, Leung J, Oster ME, Conklin L, Abrams J, et al. COVID-19–associated multisystem inflammatory syndrome in children—United States, March–July 2020. Morbidity and Mortality Weekly Report 2020; 69(32): 1074-1080.
33. Davies P, Evans C, Kanthimathinathan HK, Lillie J, Brierley J, Waters G, et al. Intensive care admissions of children with paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) in the UK: a multicentre observational study. Lancet Child Adolescent Health 2020; 4(9): 669-677.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-01-05]
[DOR: 20.1001.1.17359260.1400.31.201.17.5]

34. 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(2): 307-322.
35. Dolhnikoff M, Ferranti JF, de Almeida Monteiro RA, Duarte-Neto AN, Gomes-Gouvêa MS, Degaspare NV, et al. SARS-CoV-2 in cardiac tissue of a child with COVID-19-related multisystem inflammatory syndrome. Lancet Child Adolescent Health 2020; 4(10): 790-794.
36. Ahmed M, Advani S, Moreira A, Zoretic S, Martinez J, Chorath K, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review. E Clin Med 2020; 26: 100527.
37. Basalely A, Gurusinghe S, Schneider J, Shah SS, Siegel LB, Pollack G, et al. Acute kidney injury in pediatric patients hospitalized with acute COVID-19 and Multisystem Inflammatory Syndrome in Children associated with COVID-19. Kidney Int 2021; 100(1): 138-145.
38. Abbas M, Törnhage CJ. Family Transmission of COVID-19 Including a Child with MIS-C and Acute Pancreatitis. Int Med Case Rep J 2021; 14: 55-65.
39. Saleh NY, Aboelghar HM, Salem SS, Ibrahem RA, Khalil FO, Abdelgawad AS, et al. The severity and atypical presentations of COVID-19 infection in pediatrics. BMC Pediatr 2021; 21(1): 1-11.
40. LaRovere KL, Riggs BJ, Poussaint TY, Young CC, Newhams MM, Maamari M, et al. Neurologic Involvement in Children and Adolescents Hospitalized in the United States for COVID-19 or Multisystem Inflammatory Syndrome. JAMA Neurol 2021; 78(5): 536-547.
41. Halepas S, Lee KC, Myers A, Yoon RK, Chung W, Peters SM. Oral manifestations of COVID-2019-related multisystem inflammatory syndrome in children: a review of 47 pediatric patients. J Am Dent Assoc 2021; 152(3): 202-208.
42. oung TK, Shaw KS, Shah JK, Noor A, Alperin RA, Ratner AJ, et al. Mucocutaneous manifestations of multisystem inflammatory syndrome in children during the COVID-19 pandemic. JAMA Dermatol 2021; 157(2): 207-712.
43. ndina-Martinez D, Nieto-Moro M, Alonso-Cadenas JA, Añon-Hidalgo J, Hernandez-Martin A, Perez-Suarez E, et al. Mucocutaneous Manifestations in Hospitalized Children with COVID-19. J Am Acad Dermatol 2021; 85(1): 88-94.
44. Blatz AM, Oboite M, Chiotos K, Castelo-Soccio L, Odom John AR. Cutaneous Findings in SARS-CoV-2-Associated Multisystem Inflammatory Disease in Children. Open forum Infect Dis 2021; 8(3): ofab074.
45. Rekhtman S, Tannenbaum R, Strunk A, Birabaharan M, Wright S, Garg A. Mucocutaneous disease and related clinical characteristics in hospitalized children and adolescents with COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children. J Am Acad Dermatol 2021; 84(2): 408-414.
46. Andina-Martinez D, Nieto-Moro M, Alonso-Cadenas JA, Añon-Hidalgo J, Hernandez-Martin A, Perez-Suarez E, et al. Mucocutaneous manifestations in children hospitalized with COVID-19. J Am Acad Dermatol 2021; 85(1): 88-94.
47. Naguib MN, Raymond JK, Vidmar AP. New onset diabetes with diabetic ketoacidosis in a

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-01-05]

[DOR: 20.1001.1.17359260.1400.31.201.17.5]

child with multisystem inflammatory syndrome due to COVID-19. J Pediatr Endocrinol Metab 2021; 34(1): 147-150.

48. Navaeifar MR, Rezai MS. Intravenous immunoglobulin resistant Kawasaki disease. J Pediatr Rev 2013; 1(1): 44-52.
49. Rahimzadeh G, Ekrami Noghabi M, Kadkhodaei Elyaderani F, Navaeifar MR, Enayati AA, Manafi Anari A, et al. COVID-19 infection in Iranian children: a case series of 9 patients. J Pediatr Rev 2020; 8(2): 139-144.
50. Maier CL, Truong AD, Auld SC, Polly DM, Tanksley C-L, Duncan A. COVID-19-associated hyperviscosity: a link between inflammation and thrombophilia? Lancet 2020; 395(10239): 1758-1759.
51. Ranucci M, Ballotta A, Di Dedda U, Bayshnikova E, Dei Poli M, Resta M, et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. J Thromb Haemost 2020; 18(7): 1747-1751.
52. Teuwen LA, Geldhof V, Pasut A, Carmeliet P. COVID-19: the vasculature unleashed. Nat Rev Immunol 2020; 20(7): 389-391.
53. Baradaran LA, Malek A, Moazzen N, Abbasi Shaye Z. COVID-19 Associated Multisystem Inflammatory Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. Iran J Allergy Asthm Immunol 2020; 19(6): 1-19.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-01-05]
[DOR: 20.1001.1.17359260.1400.31.201.17.5]