

Diagnosis and Treatment of Multisystem Inflammatory Syndrome Following COVID-19 in Children

Leila Shahbaznejad¹,
Azin Hajialibeig²,
Mohammad Reza Navaeifar¹,
Zahra Doorandish³,
Mohammad Sadegh Rezai⁴

¹ Assistant Profesor, 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 Pediatric Resident, Student Research Committee, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁴ Profesor, Pediatric Infectious Diseases Research Center, Communicable Diseases Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received July 7, 2021 ; Accepted August 23, 2021)

Abstract

Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) is recognized as a life threatening complication of Coronavirus disease (COVID-19) in children which can affect major systems such as cardiovascular, respiratory, blood and coagulation, renal, and nervous system. Mild cases of MIS-C can be followed up closely, but, severe illnesses that require hospitalization or pediatric intensive care are also common. Treatment of these patients includes supportive measures to improve the function of vital organs such as the heart and arteries, respiration, and kidneys. Antiviral therapy is recommended in patients with clear involvement of the respiratory system. Treatment with empirical antibiotics and drugs effective in suppressing or modulating the immune system such as steroids in various doses, intravenous immunoglobulins, biologic drugs, anticoagulants, and antiplatelets are recommended. In case of shock or decreased cardiac function, vasopressor drugs are suggested along with supportive measures to maintain tissue perfusions such as albumin and compressed red blood cells. Timely diagnosis and appropriate treatments improve the patient's condition and evaluation of long-term complications of this disease should be done.

Keywords: COVID-19, Multi-system inflammatory syndrome in children, steroids

J Mazandaran Univ Med Sci 2021; 31 (200): 173-186 (Persian).

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

تشخیص و درمان سندرم التهابی چند سیستمی در کودکان به دنبال کووید-۱۹

لیلا شهباز نژاد^۱
آذین حاجی علی بیگ^۲
محمد رضا نوایی فر^۱
زهرا دوراندیش^۳
محمد صادق رضایی^۴

چکیده

سندرم التهابی چند سیستمی در کودکان (MIS-C) به عنوان یکی از عوارض خطرناک کووید-۱۹، در کودکان شناخته شده است که می تواند سیستم های مهمی از جمله قلبی-عروقی، تنفسی، خونی و انعقادی، کلیوی و عصبی را درگیر کند و بالقوه تهدید کننده زندگی کودکان است. اگر چه در موارد خفیف MIS-C، می توان بیماران را از نزدیک پیگیری نمود اما انواع شدید بیماری که نیازمند بستری در بخش بیمارستان یا بخش مراقبت ویژه کودکان هستند نیز شایع است. درمان این بیماران شامل اقدامات حمایتی جهت بهبود عملکرد اعضای حیاتی مانند قلب و عروق، تنفس و کلیه است. درمان ضد ویروسی در مواردی که درگیری سیستم تنفسی واضح وجود دارد پیشنهاد می گردد و درمان با آنتی بیوتیک های تجربی و داروهای موثر در سرکوب یا تعدیل سیستم ایمنی مانند استروئید ها با دوز های مختلف، ایمونوگلوبولین داخل وریدی، دارو های بیولوژیک، دارو های ضد انعقادی و ضد پلاکتی در درمان این بیماران توصیه شده است. در موارد شوک یا کاهش عملکرد قلبی، دارو های وازوپرسور به همراه اقدامات حمایتی جهت حفظ پرفیوژن بافتی مانند آلبومین و گلوبول قرمز فشرده توصیه شده است. با تشخیص به هنگام و انجام اقدامات مناسب درمانی، پیش آگهی بسیاری از این بیماران خوب است و بررسی جهت پیش آگهی و یا عوارض طولانی مدت این بیماری در حال انجام است.

واژه های کلیدی: کووید-۱۹، سندرم التهابی چند سیستمی در کودکان، استروئید

مقدمه

حتی گواشی رخ می دهد که بالقوه تهدید کننده زندگی کودکان است به طوری که تا ۷۵ درصد این بیماران به حمایت همودینامیک نیاز داشته و در صورت عدم درمان و اقدامات حمایتی مناسب، با مرگ و میر همراه است (۱-۴). این عارضه معمولاً ۲ تا ۴ هفته بعد از

سندرم التهابی چند سیستمی ناشی از کووید-۱۹ به عنوان عارضه ای شدید در کودکان گزارش شده است (۱). در این سندرم که به صورت مخفف MIS-C^۱ نامیده می شود، عوارض شدیدی در ارگان های مهم مانند سیستم قلبی-عروقی، تنفسی، عصبی، کلیوی و یا

1. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children

E-mail: drmsrezaii@yahoo.com

مؤلف مسئول: محمد صادق رضایی - ساری: بلوار پاسداران، بیمارستان بوعلی، مرکز تحقیقات عفونی اطفال

۱. استادیار، مرکز تحقیقات عفونی اطفال، پژوهشکده بیماری های واگیر، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۲. متخصص کودکان، مرکز تحقیقات عفونی اطفال، پژوهشکده بیماری های واگیر، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۳. زبندت اطفال، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۴. استاد، مرکز تحقیقات عفونی اطفال، پژوهشکده بیماری های واگیر، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۱۲/۳ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۴۰۰/۲/۹ تاریخ تصویب: ۱۴۰۰/۴/۲۹

عفونت با کووید-۱۹ و یا یک ماه بعد از اوج شیوع کووید-۱۹ در بالغین شروع می‌شود (۵،۲).

تشخیص بیماران مبتلا به MIS-C

در حال حاضر معتبرترین معیار موجود برای تشخیص MIS-C، کرایتریای منتشر شده توسط مرکز کنترل و پیشگیری ایالات متحده CDC و سازمان بهداشت جهانی WHO می‌باشد (جدول شماره ۱). در این معیار وجود شواهد عفونت کووید-۱۹ با سرولوژی، PCR و یا اپیدمیولوژی در حضور علائم بالینی و آزمایشگاهی، تشخیص این سندرم را مطرح می‌کند. لزوم رد سایر علل با علائم مشابه مانند عفونت‌های باکتریال، آپاندیسیت یا شکم حاد جراحی، بدخیمی، بیماری‌های روماتولوژیک مانند لوپوس و یا سایر واسکولیت‌ها باید مدنظر قرار گیرد (۶،۳). در حال حاضر بهترین روش آزمایشگاهی تشخیص بیماری کووید-۱۹، انجام RT-PCR از ترشحات نازوفارنگس است و علاوه بر نازوفارنگس از اوروفارنگس، ترشحات بینی، خلط، مایع لاواژ برونکوآلئولار، ترشحات تراشه و مدفوع نیز می‌توان نمونه گرفت (۸،۷). میزان حساسیت تست حدود ۹۷-۷۱ درصد و اختصاصیت آن ۱۰۰ درصد است. در بررسی RT-PCR، بار ویروس طی

هفته اول بعد از شروع علائم بالینی بیماری بیش‌ترین میزان است (۹). از علل موارد منفی کاذب آزمایش، کیفیت پایین نمونه‌گیری، نمونه‌گیری از محل فاقد ویروس یا نمونه‌گیری پس از هفته اول، انتقال نامناسب نمونه و مشکلات تکنیکی است (۱۰). سنجش آنتی‌بادی اختصاصی به روش تست سریع یا RDT^۱ به روش کروماتوگرافی طی ۳۰-۱۰ دقیقه انجام می‌شود و حساسیت ۹۹-۷۸/۹ درصد و اختصاصیت ۱۰۰-۹۵/۶ درصد دارد (۱۱).

RDT در صورت مثبت بودن قابل اعتماد است ولی در صورتی که منفی باشد، باید با RT-PCR تایید شود (۱۲). سنجش آنتی‌بادی به روش ELISA جهت تشخیص در مرحله حاد بیماری مناسب نیست ولی گاهی در موارد مراجعه دیررس یا RT-PCR منفی یا نامشخص، کمک‌کننده است. اگر چه بهترین روش ارزیابی نمونه خون می‌باشد ولی امکان بررسی بزاق، خلط یا مایع بیولوژیک دیگر وجود دارد. در هفته اول بعد از شروع علائم بیماری حساسیت آزمایش کم بوده ولی طی هفته‌های ۲ و ۳ افزایش می‌یابد. احتمال مثبت کاذب آن به دنبال واکنش‌های متقاطع اتفاق می‌افتد. درصد حساسیت آن حدود ۱۰۰-۱۳/۹ درصد متغیر بوده و اختصاصیت ۱۰۰-۹۹ درصد دارد (۱۳).

جدول شماره ۱: معیارهای سندرم التهابی چند سیستمی در کودکان منتشر شده توسط سازمان بهداشت جهانی (WHO) و مرکز کنترل و پیشگیری بیماری‌های ایالات متحده (CDC) (۱)

معیارهای WHO	معیارهای CDC
افراد زیر ۱۹ سال با تب بیش از ۳ روز و دو مورد زیر: ۱- راش یا کوئزکویت دو طرفه غیر چرکی با علائم التهاب پوستی مخاطی (دهان، دست‌ها یا پاها) ۲- هایپوتانسیون یا شوک ۳- شواهد اختلال عملکرد میوکارد، پریکاردیت، التهاب درجه، تغییرات غیر طبیعی در عروق کرونر (شامل تغییرات اکوکاردیوگرافی یا افزایش تروپونین/NT-proBNP) ۴- شواهد اختلال انعقادی (کوآگولوباتی) با افزایش PT، APTT، d-dimer ۵- علائم حاد گوارشی (اسهال، استفراغ یا درد شکم) و افزایش مارکرهای التهابی مانند CRP، ESR یا پروتئین توفین، علت میکروبی دیگری برای التهاب نداشته باشد، مانند سپس باکتریال، سندرم شوک استافیلوکوکی یا استرپتوکوکی و شواهد عفونت با کووید-۱۹ (RT-PCR، تست آنتی ژنی، سرولوژی مثبت) یا تماس احتمالی با بیماران مبتلا این علائم را در کودکان با علائم کالوازی تیبیک یا آتیبیک یا سندرم شوک توکسیک در نظر داشته باشید.	هر فرد زیر ۲۱ سال که با تب، شواهد آزمایشگاهی التهاب و شواهد بالینی بیماری شدید که نیازمند بستری باشد و بیشتر از ۲ عضو سیستم درگیر باشد (قلبی، کلیوی، تنفسی، خونی، گوارشی، پوستی یا نورولوژیک) تب بیش از ۳۸ درجه یا گزارش تب ≥ 24 ساعت حداقل یکی از شواهد آزمایشگاهی زیر: افزایش ESR، CRP، فیرینون، پروتئین توفین، d-dimer، فریتین، LDH، ایتروکین ۵، افزایش شمار نوتروفیل، کاهش شمار لنفوسیت، کاهش آلبومین و عدم تشخیص مناسب دیگر شواهد عفونت فعلی یا اخیر SARS-CoV-2، با روش RT-PCR، سرولوژی یا تست آنتی ژنی یا تماس با بیمار مبتلا طی ۴ هفته اخیر نکات: بعضی بیماران ممکن است تمام یا تعدادی از معیارها را برای کالوازی داشته باشند، اما اگر کرایتریای MIS-C را کامل می‌کنند، باید در این تشخیص قرار گیرند. هر کودکی که با داشتن شواهد عفونت کووید-۱۹ فوت می‌کند باید MIS-C در نظر گرفته شود.

APTT= activated partial thromboplastin time; NT-proBNP, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; PT, prothrombin time

1. Rapid diagnostic test

تصویربرداری

گرافی قفسه سینه: بسیاری از بیماران گرافی نرمال دارند و یافته‌های غیرطبیعی مانند پلورال افیوژن، کدورت‌های پچی یا تراکم موضعی^۱ و آتلکتازی ممکن است دیده شود (۱۴). سی‌تی‌اسکن ریه: یافته‌ها در سی‌تی‌اسکن ریه مانند گرافی است و ممکن است تعدادی از بیماران کدورت شیشه مات ندولر داشته باشند.

تصویربرداری از شکم

یافته‌های این بیماران در سونوگرافی شکم می‌تواند شامل مایع آزاد، آسیت، التهاب روده و مزانتریک مانند التهاب ایلئوم ترمینال، آدنوپاتی/آدنیت و ادم اطراف کیسه صفرا باشد (۱۵). اکوکاردیوگرافی و MRI قلب: یافته‌های اکوکاردیوگرافی بیماران مبتلا به MIS-C شامل کاهش عملکرد بطن چپ، عروق کرونر غیر طبیعی مانند اتساع یا آنوریسم، نارسایی دریچه میترال یا سایر دریچه‌های قلبی و افیوژن پریکارد باشد (۱۶). در مطالعه‌ای که به فاصله تقریباً ۲۰ روز از بستری برای ۲۰ کودک مبتلا به MIS-C، MRI قلب انجام شد، اختلال خفیف عملکرد بطنی (EF کم‌تر از ۵۰ درصد)، در یک پنجم بیماران دیده شد. کشش^۲ غیرطبیعی در همه بیماران، ادم میوکارد در ۵۰ درصد آن‌ها و انفارکت ساب‌اندوکار در یک بیمار یافت شد (۱۷، ۱۶، ۳).

یافته‌های آزمایشگاهی

در آزمایش کامل خون (CBC^۳) لنفونی (۸۰ تا ۹۵ درصد بیماران)، نوتروفیلی (تا ۹۰ درصد بیماران)، آنمی خفیف تا ۷۰ درصد و ترومبوسیتوپنی در ۳۰ تا ۸۰ درصد موارد گزارش شده است. افزایش نشانگرهای التهابی مانند CRP در ۹۰ تا ۱۰۰ درصد بیماران، ESR در ۷۵ تا ۸۰ درصد بیماران و d-dimer در ۷۰ تا ۱۰۰ درصد بیماران گزارش شد. سایر موارد مانند فیبرینوژن

غیرطبیعی در ۸۰ تا ۱۰۰ درصد بیماران، افزایش فریتین (۵۵ تا ۷۶ درصد)، پروکلسی‌تونین ۸۰ تا ۹۵ درصد و اینترلوکین ۶ (۸۰ تا ۱۰۰ درصد) گزارش شده است (۱). مارکرهای قلبی مانند تروپونین در ۵۰ تا ۹۰ درصد بیماران و BNP یا NT-pro-BNP در ۷۳ تا ۹۰ درصد موارد افزایش یافته است. هاپیوآلبومینمی (۴۸ تا ۹۵ درصد)، افزایش خفیف آنزیم‌های کبدی (۶۲ تا ۷۰ درصد)، افزایش LDH (۱۰ تا ۶۰ درصد) و هاپیرتری گلیسیریدی در ۷۰ درصد بیماران دیده شده است (۱۹، ۱۸، ۱). به نظر می‌رسد افزایش مارکرهای التهابی با شدت بیماری ارتباط دارد. در مطالعه‌ای دیده شده است، کودکانی که دچار شوک می‌شوند مقادیر CRP و شمار نوتروفیلی بالاتر داشته و شمار لنفوسیتی سطح آلبومین سرمی پایین‌تری نسبت به کودکانی که دچار شوک نشده‌اند دارند. در کودکان دچار شوک، مارکرهای قلبی نیز بالاتر بوده است (۱).

تشخیص‌های افتراقی

به‌طور کلی بیماران مبتلا به MIS-C، با مجموعه‌ای از علائم که نشان‌دهنده درگیری چند عضو است مراجعه می‌کنند که می‌تواند به‌صورت سندرم‌های بالینی مانند تب طول کشیده، تب و راش، مانند سرخک و سرخچه، روزئولا، لپتوسپیروز، تیفوس، سندرم شوک توکسیک، اریتم مولتی فرم، بیماری کاوازاکی، ITP، شکم حاد جراحی، تب و تشنج یا انسفالوپاتی و یا نارسایی تنفسی باشد (۲۰، ۱۷، ۱۶، ۳).

مدیریت و درمان

بررسی‌های آزمایشگاهی

در تمام بیماران مشکوک به MIS-C، بررسی از نظر شواهد عفونت کووید-۱۹ با روش‌های سرولوژی یا RT-PCR با سواب نازوفارنکس توصیه می‌شود (۲۱، ۲۰). بررسی از نظر سایر علل تب مانند عفونت ادراری،

1. Focal consolidation
2. Strain
3. CBC= Complete Blood count

پنل سایتوکینی (اگر موجود باشد)، می باشد. سایر بررسی ها ممکن است با توجه به شرایط بیمار و یافته های پاراکلینیکی انجام شوند (۲۳،۲۲،۶).

بررسی از نظر سایر ارگاناسم های مسبب

برای ارزیابی های موارد متوسط تا شدید MIS-C (موارد بستری شده در بیمارستان)، کشت خون، آنالیز و کشت ادرار، آنالیز و کشت مدفوع، کشت حلق، نمونه نازوفارنکس از نظر پانل ویروسی، سرولوژی یا PCR برای ویروس ایشیتین بار (EBV^۲)، سرولوژی یا PCR برای سیتومگالوویروس (CMV^۳)، PCR برای اتروویروس و آدنوویروس، پیشنهاد می گردد. لذا ارزیابی گسترده از نظر علل عفونی در کودکانی که خوش حال به نظر می رسند و علائم خفیفی دارند توصیه نمی شود. در این بیماران بررسی علل عفونی براساس سن و علائم بالینی (کشت حلق در صورت گلو درد، پانل ویروس های تنفسی در صورت وجود علائم تنفسی، یا برخورد با تب بدون کانون در کودکان ۳ ماه تا ۳ ساله و ...) یا با توجه به سابقه تماس یا وجود ارگاناسم در منطقه (تیفوس موشی یا لپتوسپیروز) انجام می شود. نکته بسیار مهم این است که یافتن سایر ویروس های تنفسی مانند رینوویروس، آنفلوآنزا، RSV^۴ از نمونه های نازوفارنکس، عفونت کووید-۱۹ را رد نمی کند (۲۳،۲۲،۶).

تیم درمان

درمان کودکان مبتلا به MIS-C از چند جنبه باید مورد توجه قرار گیرد. اساس این درمان، پایداری قلبی-عروقی و حفظ پرفیوژن بافتی با استفاده از داروهای وازوپرسور مناسب، مایع درمانی، اصلاح آنمی، اکسیژناسیون، حفظ فشار انکوتیک (با توجه به این که بسیاری از بیماران MIS-C، هایپوآلبومینمی را تجربه می کنند)، پایش و اصلاح اختلالات الکترولیتی در کنار

سپسیس یا عفونت های باکتریال یا ویروسی با توجه به شواهد بالینی و آزمایشگاهی بیماران، توصیه می شود (۲۳،۲۲،۶،۳). حدود ۶۰ درصد بیماران سرولوژی مثبت و PCR منفی، ۳۰ تا ۳۵ درصد هر دو تست آنها مثبت و حدود ۵ درصد بیماران، هر دو تست آنها منفی است که در این حالت براساس گایدلاین ها و کرایتریای تشخیصی نهادهای بین المللی، بررسی های اپیدمیولوژیک و تاریخچه تماس بیمار بسیار کمک کننده خواهد بود (۱۹،۱۸،۳،۱). از نظر سرولوژی، بیش تر موارد مثبت شامل IgG است و ممکن است نشان دهنده ماهیت پاسخ ایمنی بعد از عفونت در این بیماری باشد (۲۴). تعدادی از بیماران ممکن است دچار MIS-C شوند اما سابقه تماس یا ابتلا به کووید-۱۹ را نداشته باشند. این مساله می تواند نشان دهنده گسترش بدون علامت ویروس SARS-CoV-2 باشد (۲۵).

کنترل عفونت

در همه بیماران MIS-C حتی در بیمارانی که تست PCR منفی دارند، لازم است اقدامات بهداشتی و ایزولاسیون مطابق دستورالعمل های کشوری در خصوص انتقال ویروس انجام شود (۲۳). در موارد خفیف بیماری، آزمایش های ESR، CRP، diff-CBC، الکترولیت ها و عملکرد کلیه پیشنهاد می شود و در صورت لزوم، تست های تکمیلی درخواست می گردد (۶). در موارد متوسط تا شدید بیماری بررسی های پیشنهادی شامل، ESR، CRP، CBC-diff، پروکلسی تونین، فریتین، تست های عملکرد کبد و LDH^۱، الکترولیت های سرم و تست های عملکرد کلیه، تست های انعقادی (prothrombin time/international normalized ratio, activated partial thromboplastin time: PT, INR, PTT, D-dimer, fibrinogen)، تروپونین، BNP یا N-terminal pro-BNP (NT-pro-BNP)

2. Epstein-Barr virus
3. Cytomegalovirus
4. respiratory syncytial virus

1. LDH= Lactate dehydrogenase

کمک به توقف روند التهاب می‌باشد. لذا تیم درمانی شامل افراد با تجربه در زمینه بیماری‌های عفونی، مراقبت‌های ویژه، قلب، کلیه، ایمونولوژی و روماتولوژی و حتی گوارش در مدیریت درمان این بیماران مؤثرند (۲۲،۶).

اندیکاسیون‌های بستری بیماران

پیگیری سرپایی

نحوه درمان و بستری بیماران مبتلا به MIS-C به شدت بیماری، احتمال بروز عوارض و امکان پیگیری بیماران بستگی دارد. کودکانی که هنوز علائم شدید بیماری را نشان نداده و بستری نشده‌اند، باید از نزدیک و به دقت پیگیری شوند. این کودکان معمولاً خوش حالند، تحمل دریافت مایعات و غذا را دارند، علائم حیاتی طبیعی داشته و معاینه آن‌ها، قابل قبول است. لازم است به مراقبین این کودکان اطلاعات لازم در خصوص زمان مراجعه بعدی یا بروز علائم جدید، داده شود. پیگیری این بیماران باید حداقل طی ۴۸ ساعت آینده و به‌ویژه در صورت پایداری تب باشد. در ارزیابی و پیگیری هم لازم است معاینات و تست‌های آزمایشگاهی نیز تکرار شوند. این بیماران معمولاً سن بیش‌تر از ۲ سال دارند، مدت تب کم‌تر از ۳ روز است، سطح هوشیاری طبیعی بدون درگیری عصبی و اشباع اکسیژن بالاتر از ۹۴ درصد در هوای اتاق دارند. آزمایش‌هایی مانند PT و PTT طبیعی‌اند، آنزیم‌های کبدی کم‌تر از ۲ برابر نرمال و بیلی‌روبین نیز کم‌تر از ۱/۲ mg/dL بوده، اختلال اسید و باز یا اختلال عملکرد کلیه یا الکترولیتی ندارند. در آزمایش کامل خون نیز لنفوپنی، ترومبوسیتوپنی یا آنمی دیده نمی‌شود (۲۳).

بستری بیماران

به‌طور کلی، کودکان مبتلا به MIS-C که علائم متوسط تا شدید بیماری را نشان می‌دهند و یا در معرض عوارض بیماری هستند باید بستری شوند. در واقع وجود

هر یک از این موارد، علائم حیاتی غیر طبیعی مانند تاکی کاردی یا تاکی پنه، شوک، دیسترس تنفسی، شواهد درگیری قلبی (مانند افزایش تروپونین، افزایش BNP^۱، کاهش عملکرد بطنی، تغییرات غیر طبیعی عروق کرونر در اکوکاردیوگرافی، یا الکتروکاردیوگرام (ECG) غیرطبیعی)، شواهد بالینی بیماری کواوازاکی، تغییرات نورولوژیک (کاهش سطح هوشیاری، معاینه نورولوژیک غیرطبیعی، تشنج)، درد شدید شکم یا استفراغ به خصوص وقتی که موجب کاهش دریافت خوراکی کودک شود، شواهد بالینی یا آزمایشگاهی آسیب حاد کلیوی، آسیب حاد کبدی یا کوآگولوپاتی و در نهایت وجود بیماری زمینه‌ای که کودک را در خطر عوارض شدید بیماری قرار می‌دهد، مانند نقص ایمنی، بیماری‌های قلبی یا ریوی، نشانه شدت بیماری و نیاز به بستری شدن است (۲۳،۲۲). در نهایت در صورت عدم امکان پایش یا پیگیری بیماران با علائم خفیف نیز، بیمار باید بستری شوند (۲۳).

اندیکاسیون بستری در PICU

براساس شدت بیماری، بیماران در بخش کودکان یا بخش مراقبت‌های ویژه بستری می‌شوند. انتقال به بخش مراقبت‌های ویژه برای کودکانی که از نظر همودینامیک ناپایدارند، در شوک قرار دارند یا دچار آریتمی شده‌اند، نارسایی قابل توجه تنفسی دارند یا عوارض مهم دیگری را نشان می‌دهند، توصیه می‌شود (۲۲). در واقع بیش‌تر کودکان مبتلا به MIS-C که در گزارش‌ها بین ۶۰ تا ۸۰ درصد موارد را شامل می‌شود، در بخش مراقبت‌های ویژه بستری شده‌اند (۲۶،۳۱).

بررسی قلبی

علاوه بر تروپونین و BNP/NT-pro-BNP، بررسی قلبی بیماران مشکوک به MIS-C شامل الکتروکاردیوگرافی ۱۲ لیدی و اکوکاردیوگرافی

1. BNP= Brain natriuretic peptide

است (۲۴). نکته قابل توجه این است که ممکن است ارزیابی‌های قلبی در ابتدای بیماری غیر اختصاصی باشد و عوارض قلبی بیماری به تدریج خود را نشان دهد (۳). فواصل اکوکاردیوگرافی، با توجه به تجارب و امکانات مراکز درمانی و تنوع بیماران بستری می‌تواند متفاوت باشد. اما حداقل یک اکوکاردیوگرافی در زمان تشخیص برای همه بیماران MIS-C بستری لازم است (۲۲). نوبت بعدی اکوکاردیوگرافی به نتایج اکوکاردیوگرافی اولیه، شرایط همودینامیک و علائم بالینی بیماران بستگی دارد. با توجه به شرایط زیر، توالی انجام اکوکاردیوگرافی پیشنهادی در مرکز بیمارستان بوعلی سینای ساری بیان شده است.

بیماران با اکوی نرمال در اولین نوبت

در گایدلاین‌های منتشر شده موجود، در بیمارانی که عملکرد قلبی و عروق کرونر نرمال در اولین نوبت دارند، نوبت بعدی اکو می‌تواند یک تا دو هفته بعد باشد تا ساینز عروق کرونر و عملکرد قلب مجدداً بررسی شود (۲۲). براساس تجربه در بیمارستان بوعلی سینای ساری، اگر شرایط بیمار مانند ناپایداری فشارخون، تاکی کاردی، برادی کاردی، آریتمی، تداوم تب یا بدتر شدن ناگهانی شرایط بیمار وجود داشته باشد، بدون توجه به زمان اکوی قلبی و علی‌رغم نرمال بودن، اکو تکرار می‌شود.

بیماران با عروق کرونر غیر طبیعی در اولین نوبت

در بیمارانی که در اولین اکوکاردیوگرافی دیلاتاسیون یا آنوریسم عروق کرونر دارند، اکوکاردیوگرافی هر دو تا سه روز تکرار می‌شود و تا زمانی که اندازه عروق به حد نرمال برسد، تکرار می‌گردد. سپس هر ۲ - ۱ هفته و حداقل به مدت ۴ تا ۶ هفته نیز اکوکاردیوگرافی تکرار می‌شود (۲۲).

بیماران با عملکرد غیر طبیعی قلب در اولین نوبت در بیمارانی که در اکوکاردیوگرافی اولیه اختلال عملکرد سیستولیک و یا میوکاردیت دارند و عروق کرونر نرمال است، اکوکاردیوگرافی مکرراً و ترجیحاً روزانه با توجه به شرایط بالینی تکرار می‌شود و در هر اکوکاردیوگرافی، عروق کرونر نیز بررسی می‌شوند. در تمام بیماران، براساس شرایط بیماری و درگیری قلبی، اکوکاردیوگرافی‌های مکرر پس از بهبودی فاز حاد بیماری توصیه می‌شود که حداقل زمان پیگیری این بیماران تا یک سال توصیه شده است (۲۲).

در بیمارانی که در فاز حاد بیماری، شواهد درگیری عروق کرونر، اختلال عملکرد سیستولی و یا میوکاردیت داشته‌اند، MRI قلبی^۱ می‌تواند ۲ تا ۶ ماه بعد از فاز حاد، انجام شود تا عملکرد بطنی، ادم بافتی، فیبروز منتشر و یا اسکار متعاقب میوکاردیت را بررسی نمایند (۲۲). در موارد آنوریسم‌های بزرگ کرونر، سی تی آنژیوگرافی توصیه می‌شود (۱۶). البته با توجه به زمان شروع پاندمی کووید-۱۹ و مدت کوتاهی که از مطرح شدن MIS-C می‌گذرد، آمار مشخصی از عوارض قلبی طولانی مدت MIS-C در دست نمی‌باشد و شواهد قوی برای گایدلاین‌های منتشر شده وجود ندارد.

درمان دروبی

درمان بیماران مبتلا به MIS-C به تظاهرات بالینی، مانند شوک توزیعی، اختلال عملکرد قلبی، شوک قلبی، ARDS^۲ و سندرم مشابه بیماری کاوازاکی بستگی دارد. البته باید توجه داشت که بیش‌تر این بیماران، ممکن است بیش از یکی از این تظاهرات را نشان دهند. درمان آنتی‌بیوتیکی تجربی، ایمونوگلوبولین وریدی (IVIG^۳)، درمان ضد انعقادی پروفیلاکسی برای بسیاری از این بیماران، ضروری است (۲۲، ۲۳، ۲۵). باید توجه داشت که بسیاری از این روش‌های درمانی در کارآزمایی‌های

1. Cardiac magnetic resonance imaging
2. ARDS= Acute respiratory distress syndrome
3. IVIG= Intravenous immune globulin

بالینی استاندارد آزموده نشده و فایده اثر بخشی آن‌ها کاملاً مشخص نشده است و لذا بسیاری از آن‌ها براساس تجارب افراد و مراکز درمانی ارجاعی، تنظیم شده‌اند. هر چند به نظر می‌رسد با این اقدامات درمانی، مرگ و میر و عوارض این بیماری کم‌تر شده است (۲۴).

شوگ

بیماران مبتلا به شوگ طبق درمان‌های استاندارد شوگ باید درمان شوند (۲۴). در گزارش‌های منتشر شده، به نظر می‌رسد بیش‌تر بیماران MIS-C دچار شوگ قلبی - عروقی^۱ هستند که به افزایش دهنده‌های حجمی مقاومتند. اپی نفرین و نوراپی نفرین داروهای وازواکتیو انتخابی در شوگ مقاوم به مایعات در کودکان هستند (۲۷). در مواردی که اختلال عملکرد بطن چپ وجود داشته باشد، اپی نفرین داروی ارجح خواهد بود. در موارد شدید اختلال عملکرد بطن چپ، افزودن میلرینون بسیار کمک‌کننده خواهد بود (۲۷، ۲۸).

سندرم‌های مشابه کواوازاکی

در بیمارانی که دارای علائمی مشابه کواوازاکی کامل یا ناکامل هستند، در ابتدا درمان استاندارد بیماری کواوازاکی را دریافت می‌کنند که شامل IVIG^۲ و آسپیرین است. در صورت وجود علائم التهاب پایدار و یا دیلاتاسیون/آنوریسم عروق کرونر، گلوکوکورتیکوئید نیز به درمان آن‌ها افزوده می‌شود (۲، ۱۶، ۲۳، ۲۹).

اختلال عملکرد قلبی

از آن‌جا که بسیاری از بیماران مبتلا به MIS-C در فاز حاد بیماری دچار درگیری قلبی، آریتمی و اختلال همودینامیک می‌شوند، ارزیابی مکرر قلبی با اکوکاردیوگرافی، اندازه‌گیری BNP و تروپونین به مدیریت درمان آن‌ها کمک شایانی می‌کند. درمان‌های

حمایتی جهت حفظ پرفیوژن سیستمیک و پایداری همودینامیک اهمیت بسیار دارند و IVIG معمولاً در این بیماران استفاده می‌شود، اما شواهد اثر بخشی آن هنوز کامل نیست. با مانیتورینگ قلبی دائمی این بیماران، هر گونه آریتمی به سرعت تشخیص داده شده و درمان می‌شود. نارسایی شدید عملکرد بطن چپ با دیورتیک‌های داخل وریدی، داروهای اینوتروپ مثل میلرینون، دوپامین و دوبوتامین درمان می‌شود و در موارد بسیار شدید و پیش رونده، حمایت مکانیکی همودینامیکی با انجام ECMO^۳ یا ابزار کمک بطنی^۴ انجام می‌گردد. در واقع درمان این بیماران مانند آن‌چه در میکاردیت انجام می‌شده است، می‌باشد (۲، ۳، ۲۵-۲۳).

درمان آنتی بیوتیکی

از آن‌جا که علائم و نشانه‌های MIS-C بسیار شبیه شوگ سپتیک یا سندرم شوگ توکسیک می‌باشد، این بیماران و به خصوص کسانی که در شوگ هستند، تا زمان مشخص شدن نتایج کشت‌ها باید تحت درمان آنتی‌بیوتیکی وسیع‌الطیف تجربی قرار گیرند. درمان تجربی مناسب معمولاً ترکیبی از سفتریاکسون و وانکومايسين می‌باشد. کلیندامایسین، تیکوپلانین یا پپراسیلین-تازوباکتام می‌تواند جایگزین وانکومايسين در موارد آسیب حاد کلیوی باشد. در مواردی که تظاهرات بیماری مشابه بیماری‌های با واسطه توکسین می‌باشد (مثل اریترودرمی)، کلیندامایسین به رژیم درمانی افزوده می‌شود (۲۳، ۲۹، ۳۰).

درمان ضد ویروسی

اگرچه رم‌دسیور در درمان کووید-۱۹ در کودکان نیز تأیید شده، اما به طور کلی نقش داروهای ضد ویروسی بر علیه کووید-۱۹ در درمان MIS-C نامشخص است. در بسیاری از این بیماران، تست PCR

3. Extracorporeal membrane oxygenation
4. Ventricular assist device

1. Vasodilatory shock
2. Intravenous immune globulin

برای کووید-۱۹ منفی است و از طرفی به نظر می‌رسد MIS-C یک بیماری فعال عفونی نیست بلکه پدیده پسا عفونی^۱ است. با این حال تست PCR برخی از این بیماران مثبت است و لذا استفاده از داروهای ضد ویروسی در تعدادی از این بیماران و نه همه آنها ممکن است مفید باشد. همچنین در بیمارانی که علائم حاد بیماری کووید-۱۹ را نشان می‌دهند و درگیری ریوی قابل ملاحظه در سی تی اسکن ریه داشته باشند، پیشنهاد می‌شود. لذا استفاده از داروهای ضد ویروسی در حال حاضر محدود به آن دسته از بیماران مبتلا به MIS-C شدید است که شواهد عفونت فعال را دارند (۳۱،۲۳،۳). بررسی اثر بخشی ضد ویروسی داروهای دیگر مانند ایورمکتین در حال انجام است (۱۴).

داروهای تعدیل کننده سیستم ایمنی^۲

درمان با IVIG

درمان با IVIG برای تمام بیمارانی که شواهد بیماری کاوازاکی کامل یا ناکامل دارند و علاوه بر آن، در بیش تر بیماران با فرم متوسط تا شدید MIS-C حتی در غیاب علائم کاوازاکی توصیه می‌شود. این موارد شامل شوک، درگیری قلبی مانند کاهش عملکرد بطن چپ در اکوکاردیوگرافی، آنوریسم یا دیلاتاسیون عروق کرونر، آریتمی، افزایش BNP و یا تروپونین و یا سایر تظاهراتی است که لازم می‌شود بیمار به بخش مراقبت ویژه منتقل شود (۲۹،۲۳،۲۲). بیماران مبتلا به فرم خفیف بیماری و کسانی که علائم بیماری کاوازاکی یا درگیری قلبی ندارند را می‌توان به دقت پایش نمود و در صورتی که شرایط آنها بدتر شود یا تب همراه با افزایش نشانگرهای التهابی باقی بماند، درمان با IVIG انجام گیرد (۲۲).

مطالعات منتشر شده به صورت گزارش موارد نشان داده است که تجویز IVIG در ۷۰ تا ۸۰ درصد بیماران تجویز شده و موجب بهبود قابل توجه عملکرد قلبی در

آنها شده است (۱۹،۱۸،۳،۱). از طرفی شواهد غیرمستقیم برای اثربخشی IVIG از مفید بودن این دارو در درمان بیماری‌های مشابه مانند بیماری کاوازاکی، سندرم شوک توکسیک و میوکاردیت منشأ می‌گیرد (۳۲،۲۵،۳). در بیماران با تظاهرات مشابه کاوازاکی، دوز پیشنهادی IVIG مانند بیماری کاوازاکی است، یعنی ۲ g/kg وزن بیمار که طی ۸ تا ۱۲ ساعت و تک دوز انفوزیون می‌شود. در بیمارانی که علائمی مانند کاوازاکی ندارند، در بعضی مراکز، دوز کم تر IVIG (۱ g/kg) وزن بیمار طی ۸ تا ۱۲ ساعت) تجویز می‌شود، هر چند مراکز دیگر همان دوز ۲ گرم را تجویز می‌کنند. در بیمارانی که اختلال واضح عملکرد بطن چپ دارند و نگرانی در مورد تحمل حجم مایعات دریافتی وجود دارد، دوز IVIG طی ۲ تا ۳ روز تجویز می‌شود. نکته مهم این است که نمونه‌ها برای ارزیابی‌های سرولوژی SARS-CoV-2 یا سایر پاتوژن‌ها، باید قبل از تزریق IVIG اخذ شود (۳۳،۲۹،۲۲).

درمان با گلوکوکورتیکوئیدها

نقش درمانی این گروه از داروها در درمان MIS-C کاملاً مشخص نیست و لذا عملکرد استاندارد در خصوص استفاده از این داروها وجود ندارد. شواهد استفاده از گلوکوکورتیکوئیدها در MIS-C محدود به مطالعات موردی و گزارش موارد می‌باشد که تقریباً بین ۵۰ تا ۶۰ درصد بیماران با این داروها و با دوزهای مختلف درمان شده و بیش تر آنها به سرعت بهبود یافته‌اند (۳۴،۳۲،۱۹،۱۷،۱۶،۴،۳). البته شواهد کافی برای مقایسه رژیم‌های درمانی با دوزهای مختلف در MIS-C وجود ندارد. شواهد غیرمستقیم برای استفاده از این داروها در MIS-C از بیماری‌های مشابه مانند کاوازاکی و میوکاردیت اخذ شده است.

در مطالعه Ouldali و همکاران دریافت همزمان IVIG و متیل پردنیزولون در ۳۴ بیمار (۱ mg/kg - ۰/۸

1. Post-infectious complication

2. Immune-modifying therapies

وزن کودک، حداکثر ۳۰ میلی گرم، هر ۱۲ ساعت تا ۵ روز در ۳۰ بیمار و پالس متیل پردنیزولون در ۴ بیمار) در مقایسه با گروه IVIG به تنهایی (۷۲ بیمار)، موجب قطع سریع تر تب، کاهش مدت بستری در بخش مراقبت ویژه و بهبود بهتر عملکرد قلبی شده بود. شکست درمان و نیاز به داروی خط دوم فقط در ۳ بیمار (۹ درصد) گروه IVIG و متیل پردنیزولون رخ داد، درحالی که ۳۷ کودک (۵۱ درصد) گروه IVIG دچار شکست درمان شده بودند. نکته قابل توجه این است که بیماران گروه IVIG و متیل پردنیزولون دچار فرم شدیدتر بیماری نسبت به گروه IVIG به تنهایی بودند (۲). با توجه به ماهیت حاد MIS-C، بررسی از نظر سل یا عفونت های انگلی ممکن است قبل تجویز استروئید میسر نباشد، اما ضمن اخذ شرح حال از تماس با بیمار مشکوک یا سابقه قلبی، توجه به علائم شعله ور شدن این عفونت ها پس از دریافت استروئید منطقی است. برخی از مراکز ممکن است برای تجویز گلوکوکورتیکوئید از رهایی زیر پیروی نمایند. گلوکوکورتیکوئید همراه با IVIG به بیماران دارای شوک شدید یا مقاوم، تظاهرات شبیه به کواوازی به همراه یک عامل خطر برای مقاومت به IVIG (مانند افزایش قطر عروق کرونر [$Z\text{-score} \geq 2.5$ ، سن ≥ 12 ماه)، پایدار ماندن تب و نشانه های التهابی مانند CRP، d-dimer و فریتین علیرغم دریافت IVIG، داده می شود و این شرایط می تواند نشانه شروع سندرم فعال شدن ماکروفاژی (MAS^۱) و یا سندرم رهاسازی سیتوکیتی یا همان طوفان سیتوکینی باشد که به IVIG به خوبی پاسخ نمی دهند (۳۵، ۲۹، ۲۲). با توجه به این که تاکنون مطالعات استاندارد در خصوص مقایسه دوزهای مختلف استروئید انجام نشده، تجربه مرکز بیمارستان بوعلی سینا ساری، و با حداقل میزان مورتالتیتی یا موریدیتی نسبت به سایر مطالعات منتشر شده، دوز و اندیکاسیون تجویز استروئید در این مرکز به این صورت است که در میوکاردیت یا درگیری کرونر با هر شدتی، درمان با آمپول متیل

پردنیزولون ۱۰ mg/kg: حداکثر یک گرم به همراه IVIG ۲ g/kg، در سه روز متوالی تجویز می شود و اگر پاسخ به درمان مناسب نباشد و یا شدت بیماری رو به افزایش باشد، این میزان تا ۳۰ mg/kg حداکثر یک گرم برای سه تا ۵ روز ادامه خواهد یافت (۳۶).

درمان با سایر داروها

در موارد مقاوم به درمان از داروهای بیولوژیک مختلفی مانند مهارکننده های اینترلوکین ۱ (آناکینرا و کاناکینو ماب)، مهارکننده های اینترلوکین ۶ (توسیلیزو ماب)، مهارکننده TNF (اینفلیکسی ماب) و یا پلاسمای بیماران بهبود یافته از کووید-۱۹ استفاده می شود (۲۵). در مطالعه ای در کره، از هر ۳ کودک مبتلا به MIS-C، یک نفر به درمان دوم IVIG پاسخ نداده و تب قطع نمی شود و لذا استروئید و یا در نهایت آناکینرا دریافت می کنند (۲۵). مطالعه ای که برتری این داروها را نسبت به هم در مدیریت درمان MIS-C نشان دهد منتشر نشده است. لذا مراکز مختلف براساس تجربیات و در دسترس بودن داروها و شرایط بیمار، از این داروها استفاده می کنند. با توجه به در دسترس بودن اینفلیکسی ماب و همچنین تجربه قلبی خوب درمان کواوازی مقاوم با این دارو در مرکز بیمارستان بوعلی سینای ساری، درمان موارد مقاوم MIS-C با این دارو در موارد درگیری شدید و پیشرونده قلبی، انجام شده و رضایت بخش بوده است (۳۷).

درمان با داروهای ضد انعقاد

در بیماران MIS-C که با علائم کواوازی تپیک یا آتپیک مراجعه نموده و یا ترومبوسیتوز دارند (پلاکت بالای ۴۵۰۰۰۰)، از داروی ضد انعقادی که حداقل آسپیرین می باشد، استفاده می شود. دوز آسپیرین براساس راهنماهای منتشر شده در بیماری کواوازی تنظیم می شود. تجویز در مراحل تب دار بیماری با دوز بالا (۸۰-۱۰۰ mg/kg یا ۵۰-۳۰ mg/kg) و پس از قطع

1. Macrophage activation syndrome

پیش آگهی و سرانجام MIS-C

پیش آگهی MIS-C مشخص نیست، چراکه این بیماری نوپدید بوده و هنوز مطالعاتی که این بیماران را به مدت طولانی پیگیری کرده باشد وجود ندارد. بیش تر این بیماران در بخش های مراقبت ویژه بستری شده و تعداد کمی از آنها ممکن است فوت کنند (۴۰،۳۹،۱). در یک مطالعه مروری با ۶۵۵ بیمار MIS-C، ۱۱ مورد مرگ (۱/۷ درصد) گزارش شد (۳۹). در بیمارانی که دچار درگیری و اختلال قلبی شده بودند، عملکرد بطنی قلب بهبود یافته و آریتمی نیز برطرف شد، هر چند تا ۲۰ درصد این کودکان در زمان ترخیص در جاتی از کاهش عملکرد قلب را داشتند (۴۱،۳۹). ماهیت و عوارض طولانی مدت MIS-C با پیگیری های بعد از درمان این بیماران، مشخص خواهد شد. با توجه به درگیری چند سیستمی در این بیماران به ویژه سیستم تنفسی و قلبی - عروقی، تمام تلاش جهت پیشگیری از RDS^۲ و انتوباسیون بیماران انجام شود تا مورتالیتیه به حداقل برسد. همچنین توجه به عملکرد کلیه و کبد در تجویز داروها به ویژه داروهای ضد ویروسی ضروری است (۳۹).

پیشگیری

با توجه به این که MIS-C ماهیتی پسا عفونی دارد و بیماران متعاقب ابتلای خود یا سایر اعضای خانواده به کووید-۱۹، دچار این سندرم می شوند، به نظر می رسد با کاهش تعداد موارد ابتلا با رعایت دستورالعمل های موجود مانند پوشیدن ماسک، رعایت فاصله اجتماعی، شستن دست ها و واکسیناسیون همگانی بتوان موجب کاهش موارد MIS-C شد. علاوه بر آن داروی مؤثری که بتواند دست کم طول مدت دفع ویروس و بیماری زایی افراد را کم کند نیز می تواند نقش مهمی در کاهش موارد ابتلا به کووید-۱۹ و در نهایت MIS-C داشته باشد. تشخیص به هنگام و درمان قاطعانه در ابتدای مراحل بیماری می تواند از بروز عوارضی مانند آنورسم عروق کرونر یا نارسایی چند سیستم، جلوگیری کرده و میزان مرگ و میر را کاهش دهد (۱۴).

تب، با دوز ضد پلاکتی ۵ mg/kg - ۳ است (۳۸،۳۵). در مورد تداوم مصرف آسپرین، در مواردی که درگیری قلبی یا کرونری وجود ندارد، از گایدلاین های کاوازاکی استفاده می شود و در موارد منع مصرف آسپرین مانند فاویسم، از داروهای جایگزین ضد پلاکتی مانند دیپیریدامول یا کلوپیدوگرل استفاده می گردد. باید توجه داشت که تعدادی از بیماران MIS-C در شروع بیماری دچار ترومبوسیتوپنی می شوند که در این بیماران، آسپرین زمانی شروع می شود که شمار پلاکتی بیش از ۱۵۰۰۰ شده باشد. در مواردی که اتساع عروق کرونر وجود دارد، آسپرین به مدت طولانی تری تجویز می گردد و داروهایی مانند هپارین با وزن مولکولی پایین و وارفارین در آنورسم های بزرگ مطابق پروتکل های کاوازاکی تجویز می شود. در بیمارانی که ترومبوز داشته یا عملکرد قلبی کاهش یافته^۱ دارند، انوکسپارین نیز تجویز می شود (۳۸،۳۵). در بیمارانی که شواهد بیماری کاوازاکی یا اختلال عملکرد بطن چپ را ندارند، تصمیم در مورد درمان ضد انعقادی براساس شرایط بیمار می باشد. خود MIS-C در جریان کووید-۱۹، باید به عنوان عامل خطر ترومبوآمبولی شناخته شود. پروفیلاکسی ترومبوآمبولی وریدی (VTE) در کودکان بزرگ تر یا نوجوان مبتلا به MIS-C متوسط تا شدید، معمولاً توصیه می شود و تصمیم گیری در این خصوص براساس شرایط بیمار و تعادل بین خطر ترومبوز و خونریزی، انجام می گیرد. برای پروفیلاکسی ترومبوآمبولی وریدی، هپارین با وزن مولکولی پایین، دارویی ارجح است. اقدامات غیر دارویی برای کاهش VTE مانند تشک موج و حرکت بیمار نیز می تواند مفید باشد (۲۳).

سایر درمان ها

تجویز اکسیژن، اصلاح آنمی و حفظ هموگلوبین بالای ۱۰ g/dL، پرهیز از هاپوآلبومینمی و مونیتورینگ دقیق از این نظر در بیماران مبتلا به MIS-C ضروری است (۳).

2. Respiratory distress syndrome

1. Reduced ejection fraction

References

- 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.
- 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.
- 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 Pediatrics* 2020; 20(1): 1-12 (Persian).
- Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF, et al. Multisystem inflammatory syndrome in US children and adolescents. *N Engl J Med* 2020; 383(4): 334-346.
- 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* 2020; 7(7): 69.
- Harwood R, Allin B, Jones CE, Whittaker E, Ramnarayan P, Ramanan AV, et al. A national consensus management pathway for paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS-TS): results of a national Delphi process. *The Lancet Child & Adolescent Health* 2021; 5(2): 133-141.
- Chen L, Lou J, Bai Y, Wang M. COVID-19 disease with positive fecal and negative pharyngeal and sputum viral tests. *Am J Gastroenterol* 2020; 115: 790.
- Zheng S, Fan J, Yu F, Feng B, Lou B, Zou Q, et al. Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: retrospective cohort study. *BMJ* 2020; 369: m1443.
- Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, et al. Correlation of chest CT and RT-PCR testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a report of 1014 cases. *Radiology* 2020; 296(2): E32-E40.
- <https://www.who.int/publications/i/item/diagnostic-testing-for-sars-cov-2>.
- <https://www.centerforhealthsecurity.org/resources/COVID-19/serology/Serology-based-tests-for-COVID-19.html> JHCfHSS-btfC-.
- Li Y, Yao L, Li J, Chen L, Song Y, Cai Z, et al. Stability issues of RT-PCR testing of SARS-CoV-2 for hospitalized patients clinically diagnosed with COVID-19. *J Med Virol* 2020; 92(7): 903-908.
- Security. <https://www.centerforhealthsecurity.org/resources/COVID-19/serology/Serology-based-tests-for-COVID-19.html> JHCfH. Serology-based tests for COVID-19.
- Shahbaznejad L, Davoudi A, Eslami G, Markowitz JS, Navaeifar MR, Hosseinzadeh F, et al. Effect of ivermectin on COVID-19: A multicenter double-blind randomized controlled clinical trial. *Clin Ther* 2021; S0149-2918(21): 00201.
- Jackson RJ, Chavarria HD, Hacking SM. A Case of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Mimicking Acute Appendicitis in

- a COVID-19 Pandemic Area. *Cureus* 2020; 12(9): e10722.
16. Navaeifar MR, Shahbaznejad L, Sadeghi Lotfabadi A, Rezai MS. COVID-19-Associated Multisystem Inflammatory Syndrome Complicated with Giant Coronary Artery Aneurysm. *Case Reports in Pediatrics* 2021; 2021(1): 1-6.
 17. 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. *International Medical Case Reports Journal* 2020; 13: 335-340.
 18. 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.
 19. Belhadj 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.
 20. 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. *Journal of Pediatrics Review* 2020; 8(2): 139-144 (Persian).
 21. Hanson KE, Caliendo AM, Arias CA, Englund JA, Hayden MK, Lee MJ, et al. The Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Diagnosis of COVID-19: Serologic Testing. *Clinical Infectious Diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2020.
 22. Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, Gorelik M, Lapidus SK, Bassiri H, 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 & Rheumatology* 2020; 72(11): 1791-1805.
 23. Karimi SA, Rafiei Tabatabaei S, Poormoghaddas Z, Rahimi H, Sedighi I, Armin Sh, et al. Guide to the diagnosis and treatment of COVID-19 in children and infants. For physicians, nurses and health care providers. Ministry of Health, Treatment and Medical Education of Iran. Sixth edition. March 2021.
 24. 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.
 25. Kwak JH, Lee S-Y, Choi J-W. Clinical features, diagnosis, and outcomes of multisystem inflammatory syndrome in children associated with coronavirus disease 2019. *Clin Exp Pediatr* 2021; 64(2): 68-75.
 26. 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. *The Lancet Child & Adolescent Health* 2020; 4(9): 669-677.
 27. Angus DC, Van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2013; 369(21): 2063.
 28. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet* 2020; 395(10237): 1607-1608.

29. Cattalini M, Taddio A, Bracaglia C, Cimaz R, Paolera SD, Filocamo G, et al. Childhood multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 (MIS-C): a diagnostic and treatment guidance from the Rheumatology Study Group of the Italian Society of Pediatrics. *Italian Journal of Pediatrics* 2021; 47(1): 24.
30. Aslan AT, Pashayev T, Dağ O, Akova M. Comparison of teicoplanin versus vancomycin in combination with piperacillin-tazobactam or meropenem for the risk of acute kidney injury. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2021; 40(9): 1953-1961.
31. Rezai MS, Shahbaznejad L. COVID-19 in Children Managed Without Antiviral Drugs. *J Pediatr Rev* 2021; 9(1): 81-82 (Persian).
32. Navaeifar MR, Rezai MS. Intravenous immunoglobulin resistant Kawasaki disease. *J Pediatr Rev* 2013; 1(1): 44-52 (Persian).
33. Son M, Friedman K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Multisystem inflammatory syndrome in children. Up to Date. 2020.
34. Jonat B, Gorelik M, Boneparth A, Geneslaw AS, Zachariah P, Shah A, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children associated with coronavirus disease 2019 in a children's hospital in New York city: patient characteristics and an institutional protocol for evaluation, management, and follow-up. *Pediatr Crit Care Med* 2021; 22(3): e178.
35. 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-e999.
36. 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.
37. Shahbaznejad L, Rouhanizadeh H, Navaeifar MR, Hosseinzadeh F, Movahedi FS, Rezai MS. Clinical Characteristics and Outcomes of COVID-19 in Children in Northern Iran. *International Journal of Pediatrics* 2021; 2021.
38. Carlotti APdCP, 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* 2020; 75: e2353.
39. Kaushik A, Gupta S, Sood M, Sharma S, Verma S. A systematic review of multisystem inflammatory syndrome in children associated with SARS-CoV-2 infection. *Pediatr Infect Dis J* 2020; 39(11): e340-e346.
40. 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.
41. Theocharis P, Wong J, Pushparajah K, Mathur SK, Simpson JM, Pascall E, et al. Multimodality cardiac evaluation in children and young adults with multisystem inflammation associated with COVID-19. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging* 2020.