

Clinical findings of patients with Kawasaki disease manifestations in COVID-19 pandemic in Tabriz, Iran

Golnaz Mobayen¹ , Azar Dastranji¹ , Mahnaz Sadeghi Shabestari^{2*} ¹Pediatric Health Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran²Clinical Immunology And Allergy, Tuberculosis And Lung Disease Research Center, Immunology Research Center of Tabriz, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

ARTICLE INFO

Article History:

Received: 24 May 2023

Accepted: 9 Sep 2023

ePublished: 18 Feb 2024

Keywords:

- Kawasaki
- Pandemic
- COVID-19
- Kawasaki-like

Abstract

Background. Kawasaki disease is an acute and rare febrile disease that affects children and is characterized by conjunctivitis, redness of the lips and mouth, diffuse skin lesions, edema and redness of the hands and feet, and cervical lymphadenopathy. Since the start of the COVID-19 pandemic, Kawasaki disease has become much more prevalent and has more diverse manifestations.

Methods. This retrospective cohort study included patients diagnosed with Kawasaki symptoms between January and October 2021 at the Tabriz Children's Education and Therapeutic Center. The diagnosis was made using the guidelines of the American Heart Association (2017) and the American College of Rheumatology.

Results. All referred patients had fever, and additional symptoms may include skin involvement (93%), mucosal involvement (87%), end changes in the peripheral extremities in the form of erythema and scaling (75%), gastrointestinal manifestations (51%), cardiac manifestations (42%), followed by respiratory (27%), and finally cervical lymphadenopathy (18%).

Conclusion. Manifestations of Kawasaki disease during the COVID-19 pandemic can be much more diverse and severe. Knowing the variety of clinical symptoms and uncommon findings of Kawasaki disease in these patients can help to early distinguishing between Kawasaki and Kawasaki like disease and prevent the progression of the disease.

Practical Implications. It was noteworthy that patients with complete Kawasaki manifestations were less than five years old. The age range of the patients was between 11 months and 13 years, and the average age range was between 5 and 6 years (65±37 months).

How to cite this article: Mobayen G, Dastranji A, Sadeghi Shabestari M. Clinical findings of patients with Kawasaki disease manifestations in COVID-19 pandemic in Tabriz, Iran. *Med J Tabriz Uni Med Sciences*. 2024;46(1):74-86. doi: 10.34172/mj.2024.015. Persian.

Extended Abstract

Background

Kawasaki disease is an acute and rare febrile disease that mainly affects children and is characterized by conjunctivitis, redness of the lips and mouth, diffuse skin lesions, edema and erythema of the hands and feet, and cervical lymphadenopathy.

This condition manifests as diffuse vasculitis affecting medium and small vessels, potentially extending to the coronary arteries. The COVID-19 pandemic, characterized by severe respiratory complications induced by the novel coronavirus, has impacted individuals across all age cohorts globally,

*Corresponding author; Email: drsadeghim2004@yahoo.com

© 2024 The Authors. This is an Open Access article published by Tabriz University of Medical Sciences under the terms of the Creative Commons Attribution CC BY 4.0 License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

with children assign a relatively minor proportion of those affected, approximately 1.7%. Although the exact cause of Kawasaki disease has not been identified, it is likely linked to epidemics and seasonal patterns of infections. The relationship between Kawasaki disease and COVID-19-associated multisystem inflammatory disease in children has been reported in several European and American countries. These inflammatory manifestations involving different organs in children are known as pediatric multisystem inflammatory syndrome. Notably, the peak of the multisystem inflammatory syndrome epidemic curve occurs 4 to 5 weeks after the peak of COVID-19. The lack of clinical symptoms of COVID-19, especially in young children, should not lead to the idea that the multisystem inflammatory syndrome in these patients cannot be serious or cannot cause serious harm. Immunological responses are believed to cause multisystem inflammatory syndrome because most cases happen weeks after mild or asymptomatic exposure to the coronavirus infection that lead to a very strong inflammatory response during the acute phase that coincides with the peak of antibody production. In a systematic review study conducted on 953 children with multisystem inflammatory syndrome, 79.3% had cardiovascular manifestations, and 3.50% had respiratory manifestations, of which 73.3% needed care in the intensive care unit. The wide range of clinical manifestations in these patients, from typical Kawasaki manifestations to systemic inflammatory manifestations involving organs without Kawasaki manifestations, has led to many diagnostic challenges. This study aims to investigate the COVID-19-associated Kawasaki manifestations in children in the northwest of Iran.

Methods

This retrospective cohort research included all patients with Kawasaki symptoms referred to the Tabriz Children's Education Center between January and October 2021. Criteria for patient inclusion: The 2017 American Heart Association criteria for Kawasaki disease, both complete and incomplete, and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) criteria for Kawasaki-like syndrome disease:

People under 21 years of age and fever above 38 degrees Celsius for at least 24 hours; Presence of laboratory evidence of inflammation and severe clinical symptoms that require hospitalization; Involvement of at least two organs, including heart, kidney, lung, circulatory system, digestive system, skin or nerves system; and ruling out other infectious or inflammatory causes and evidence of recent coronavirus infection (positive PCR test, positive COVID-19 serology, including IgM, specific IgG, positive rapid antigen test, or history of contact with a person with COVID-19 disease).

Results

The study included 33 patients with Kawasaki manifestations admitted to the Tabriz Children's Educational and Therapeutic Center between January and October 2021. Eighteen patients (54%) were male, and 15 (46%) were female. Twenty patients (60%) were less than five years old (only one was less than one year old). It is noteworthy that all patients with complete manifestations of Kawasaki disease were aged less than 5. The age range of the patients varied between 11 months and 13 years, and the average age range was between 5 and 6 years (37 ± 65 months). Apart from fever, which was present in all patients at the time of referral, other symptoms, in order of prevalence, include skin involvement (93%), mucosal involvement (87%), changes in extremities in the form of edema and erythema and scaling (75%), gastrointestinal manifestations (51%), cardiac manifestations (42%), respiratory complications (27%), and finally cervical lymphadenopathy (18%). Six patients had a contact history with COVID-19 patients. Of the total participants, three had positive PCR (9%), 15 had positive serology (45%), and the rest of the patients (15 cases) had a history of cold symptoms. Two patients had no symptoms of COVID-19. Seventeen patients were diagnosed with typical Kawasaki disease and treated according to the AHA protocol.

Conclusion

Based on the findings of this investigation, it can be inferred that the clinical presentations of Kawasaki disease during the COVID-19 era may

exhibit distinct characteristics. Consequently, it is imperative to conduct examinations for COVID-19 in children displaying such manifestations, as this can facilitate prompt diagnosis of patients presenting with Kawasaki disease or Kawasaki-like clinical symptoms associated with COVID-19, thereby enhancing the ultimate prognosis of affected individuals.

The final aspect to consider is that given the limited availability of data regarding children's exposure to individuals infected with COVID-19, it is advisable to closely observe and thoroughly examine all children displaying symptoms that raise suspicion.

یافته‌های بالینی بیماران مراجعه‌کننده با تظاهرات کاوازاکی در دوران پاندمی کووید-۱۹ در آذربایجان شرقی، تبریز

گلناز مبین^۱، آذر دسترنجی^۱، مهناز صادقی شبستری^{۲*}

^۱ مرکز تحقیقات سلامت کودکان، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
^۲ مرکز تحقیقات سل و بیماری‌های ریوی، مرکز تحقیقات ایمونولوژی تبریز، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

اطلاعات مقاله

سابقه مقاله:

دریافت: ۱۴۰۲/۳/۳
پذیرش: ۱۴۰۲/۶/۱۸
انتشار برخط: ۱۴۰۲/۱۱/۲۹

کلیدواژه‌ها:

- کاوازاکی
- شبه کاوازاکی
- پاندمی
- کووید-۱۹

چکیده

زمینه. بیماری کاوازاکی بیماری تبار حاد و نادر با تظاهرات جلدی مخاطی می باشد که از زمان شروع پاندمی ویروس کرونا شیوع بیشتر و تظاهرات متنوع تری پیدا کرده است. هدف از این مطالعه شناخت تظاهرات بسیار متنوع این بیماری و بیماری شبه کاوازاکی در دوران پاندمی بیماری کووید می‌باشد.
روش کار. در این مطالعه هم‌گروهی گذشته‌نگر تمام بیماران مراجعه‌کننده با تظاهرات کاوازاکی و تشخیص قطعی بر اساس معیارهای آکادمی قلب آمریکا ۲۰۱۷ و کالج روماتولوژی آمریکا، در فاصله بهمن سال ۱۳۹۹ الی آبان سال ۱۴۰۰ در مرکز آموزشی-درمانی کودکان تبریز، وارد مطالعه شدند.
یافته‌ها. تب در همه بیماران در زمان مراجعه وجود داشت. سایر علائم به ترتیب شیوع شامل: درگیری جلدی (۹۳٪)، مخاطی (۸۷٪)، تغییرات انتهاها بصورت ادم و اریتم و پوسته‌ریزی (۷۵٪)، تظاهرات گوارشی (۵۱٪)، تظاهرات قلبی (۴۲٪) و سپس تنفسی (۲۷٪) و در نهایت لنفادنوپاتی گردنی (۱۸٪) بودند. در بیماران که تظاهرات کامل کاوازاکی را داشتند، ارجحیت سنی زیر ۵ سال بود. ۳۳ بیمار با احتساب معیارهای ورود وارد مطالعه شدند، محدوده سنی بیماران بین ۱۱ ماه تا ۱۳ سال متغیر بود و متوسط رنج سنی بین ۵ الی ۶ سال بود.
نتیجه‌گیری. تظاهرات بیماری کاوازاکی در دوران پاندمی کووید می‌تواند بسیار متنوع‌تر و شدیدتر باشد. شناختن تنوع علائم بالینی و یافته‌های ناشایع بیماری کاوازاکی در این بیماران می‌تواند به تشخیص سریعتر بیماران منجر شده و با درمان به موقع مانع از پیشبرد بیماری شد.
پیامدهای عملی. یافته‌های مطالعه در تشخیص سریعتر بیماران با تظاهرات مشابه و کمک به بهبود پیش-آگهی بیماری می‌تواند مفید باشد.

مقدمه

از زمان شروع پاندمی ویروس کرونا تظاهرات بیماری کاوازاکی شیوع بسیار بیشتری پیدا کرده است؛ طوری که یک گزارش از ایتالیا افزایش بروز سی برابری این بیماری را نسبت به سال‌های قبل از شیوع ویروس کرونا گزارش کرد.^۱ اگرچه ۹۰ درصد از کودکان مبتلا به بیماری کووید-۱۹ علائم خفیف تا متوسط بیماری را دارند،^{۲،۴} با این‌حال، گزارش‌ها حاکی از آن است که تظاهرات دیررس این بیماری می‌تواند به شکل کاوازاکی تیبیک کامل یا ناکامل و یا بصورت سندرم شوک کاوازاکی، سندرم شوک توکسیک، سندرم فعال شدن ماکروفاژها و یا لنفوهیستوسیتوز هموفاگوسیتی باشد که اداره با این بیماران را به یک چالش تبدیل کرده است.^{۵،۶}

بیماری کاوازاکی، بیماری تبار حاد و نادری است که عمدتاً کودکان را درگیر نموده و با کونژنکتیویت، قرمزی لب‌ها و دهان، ضایعات جلدی منتشر، ادم و قرمزی دست و پاها و لنفادنوپاتی گردنی مشخص می‌شود. این بیماری واسکولیت منتشر با درگیری عروق متوسط و کوچک است که امکان درگیری عروق کرونر نیز در آن وجود دارد. بیماری کووید-۱۹ که بدنال درگیری تنفسی شدید با ویروس کرونای جدید اتفاق می‌افتد، سبب درگیری افراد در تمام رده‌های سنی در جهان شده است که کودکان درصد کمی از آن و در حدود ۱/۷ درصد را شامل می‌شوند.^۱

*نویسنده مسؤول؛ ایمیل: Drsadeghim2004@yahoo.com

حق تألیف برای مؤلفان محفوظ است. این مقاله با دسترسی آزاد توسط دانشگاه علوم پزشکی تبریز تحت مجوز کرییتیو کامنز 4.0 (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0) منتشر شده که طبق مفاد آن هرگونه استفاده تنها در صورتی مجاز است که به اثر اصلی به نحو مقتضی استناد و ارجاع داده شده باشد.

معیارهای ورود بیماران شامل مشخصه‌های بیماری کاوازاکی کامل و ناکامل بر اساس معیارهای ارائه شده آکادمی قلب آمریکا در سال ۲۰۱۷ به صورت زیر بود:

کاوازاکی کامل: تب بیش از ۵ روز به همراه چهار علامت بالینی از ۵ علائم کونژنکتویت دو طرفه غیرچرکی، درگیری مخاطات، راش‌های پوستی ژنرالیزه، درگیری انتهاها و لنفادنوپاتی گردنی یکطرفه با حداقل قطر یک و نیم سانتی متر.

کاوازاکی ناکامل: تب بیش از ۵ روز در کنار حداقل ۲ علامت بالینی ذکر شده در کاوازاکی کامل که با یافته‌های آزمایشگاهی التهابی تعریف شده برای بیماری (شامل درگیری در رده‌های سلول-های خون محیطی، تست‌های کبدی مختل، هیپوآلبومینمی، بیوری استریل) و یا اکوکاردیوگرافی تشخیص داده شده باشد. (شکل ۲).

و همچنین معیارهای بیماری سندرم شبه کاوازاکی بر اساس معیارهای تعریف شده مرکز کنترل و مراقبت از بیماری‌ها (CDC) شامل موارد زیر بودند:

- افراد زیر ۲۱ سال و تب بالای ۳۸ درجه سانتیگراد بمدت حداقل ۲۴ ساعت

- وجود شواهد آزمایشگاهی التهاب و علائم بالینی شدید که نیاز به بستری دارد

- درگیری حداقل یا مساوی دو ارگان از جمله: قلب، کلیه، ریه، دستگاه گردش خون، گوارش و پوست یا اعصاب

- رد سایر علل عفونی یا التهابی

وجود ردپایی از حضور عفونت اخیر کروناویروس با تست پی-سی آر مثبت، سرولوژی مثبت کووید شامل IgG، IgM اختصاصی، تست آنتی ژنی سریع مثبت، یا شرح حالی از تماس با فرد مبتلا به بیماری کووید-۱۹ بررسی شد.

معیارهای خروج از مطالعه نیز شامل: مشخص شدن سایر تشخیص‌ها برای بیماران مانند بدخیمی‌ها، سایر بیماری‌های روماتولوژیک و احراز بیماری‌های عفونی بجز علل ویرال مرتبط با بیماری کاوازاکی، کشت خون مثبت، شرح حال مصرف دارویی اخیر بود.

بیماری کاوازاکی و سندرم شبه کاوازاکی که یک بیماری التهابی چند سیستمی است، ویژگی‌های بالینی مشابهی دارند و بر اساس کرایتریاهای فوق تشخیص داده شده‌اند.

لازم به ذکر است که بیماران با تشخیص سندرم التهابی چند سیستمی که فاقد تظاهرات کاوازاکی بودند وارد این مطالعه نشدند. برای یافتن ارتباط با بیماری کووید از همه بیماران تست پی‌سی‌آر و در صورت منفی شدن سرولوژی کووید به عمل آمد.

تظاهرات التهابی با درگیری ارگان‌های مختلف در کودکان شامل درگیری‌های جلدی مخاطی، سیستم گوارشی، تنفسی، عصبی، قلبی-عروقی، خونی، رتیکولاندوتلیالی، کلیوی و سروزی به نام سندرم التهابی چند سیستمی کودکان شناخته می‌شوند.^{۹-۷} ارتباط بین بیماری کاوازاکی و بیماری التهابی مولتی سیستم مرتبط با ویروس کرونا در کودکان از کشورهای متعدد اروپایی و آمریکا گزارش شده است.^{۸، ۱۰} طیف گسترده تظاهرات بالینی در این بیماران از تظاهرات کاوازاکی تبییک تا تظاهرات التهابی سیستمیک درگیری کننده ارگان‌ها بدون تظاهرات کاوازاکی، منجر به چالش‌های تشخیصی بسیاری شده است.^{۸، ۶} اگر چه هنوز علت مشخصی برای کاوازاکی گزارش نشده است، ولی بنظر می‌رسد که عفونت‌ها بدلیل داشتن الگوی اپیدمی و فصلی مشخص شده، بعنوان یک محرک برای بروز کاوازاکی عمل کنند. بر اساس گزارشات موجود، عوامل عفونی متعددی از جمله عوامل باکتریایی و عوامل ویروسی در بروز و ایجاد کاوازاکی می‌توانند نقش داشته باشند.^{۱۱، ۱۲} گزارشات موارد اولیه بسیاری از بیماری شبه کاوازاکی مرتبط با بیماری کووید-۱۹ همراه با پاندمی این ویروس در انگلستان، آمریکا و فرانسه نیز موید این استدلال است.^{۸، ۱۳ و ۱۴}

اکنون به طور کامل مشخص شده که در بیماران کووید-۱۹ علت درگیری‌های متعدد ارگان‌ها طوفان سایتوکاینی یا تخلیه بیش از حد واسطه‌های التهابی است. تاثیر بسیار زیاد درمان‌های ضدالتهابی در این بیماران نیز موید این مطلب است.^{۱۵} با توجه به بروز تاخیری تظاهرات کاوازاکی یا شبه کاوازاکی پس از عفونت اولیه ویروس کرونا (حدود ۴ الی ۵ هفته)، بیان می‌شود این سندرم حاصل پاسخ‌های ایمنولوژیک تاخیری نسبت به عفونت ناشی از کرونا ویروس می‌باشد. بنابراین توجه به تظاهرات التهابی سیستمیک در این زمان از اهمیت زیادی برخوردار است.^{۱۶} نبود علائم بالینی ویروس کرونا بویژه در کودکان کم سن و سال نباید این تصور را ایجاد کند که سندرم التهابی چند سیستمی در این بیماران خطرناک نیست و یا نمی‌تواند آسیب جدی وارد کند.^{۱۷} بنابراین هدف از این مطالعه شناخت بیشتر تظاهرات کاوازاکی یا شبه کاوازاکی مرتبط با بیماری کووید-۱۹ در کودکان مراجعه کننده در شمال غرب کشور ایران می‌باشد.

روش کار

در این مطالعه توصیفی گذشته‌نگر تمام بیماران مراجعه کننده به مرکز آموزشی-درمانی کودکان تبریز که دارای تظاهرات کاوازاکی بودند، در فاصله بهمن سال ۱۳۹۹ الی آبان سال ۱۴۰۰ وارد مطالعه شدند.

یافته‌ها

درگیری در ۳ مورد به شکل پلورال افیوژن دو طرفه و در بقیه موارد به شکل‌های درگیری پارانشیم ریه، درگیری گراند گلاس، خشونت برونکوواسکولار و درگیری ناحیه‌ای بافت ریه بود. ۲ بیمار در ابتدا گرافی قفسه سینه نرمال داشتند ولی به دلیل تداوم علائم تنفسی، بررسی مجدد ۲ روز بعد با گرافی قفسه سینه شواهد درگیری را نشان دادند. ۲ بیمار هم بدون وجود علائم تنفسی، شواهد درگیری در رادیوگرافی قفسه سینه را داشتند.

تظاهرات قلبی:

در ۱۴ (۴۲٪) بیمار درگیری قلبی وجود داشت که بشکل درگیری عروق کرونری در ۵ مورد و اختلال عملکرد بطن چپ و اختلال دریچه ای در ۸ مورد دیده شد. ۵ مورد از این بیماران به دلیل افت فشار و شوک در واحد مراقبت‌های ویژه بستری شدند. ۲ بیمار علیرغم اکوکاردیوگرافی نرمال افت فشار خون داشتند. سایر درگیری‌های قلبی به شکل پریکاردیال افیوژن (۹ مورد از ۱۴ مورد) رویت شد.

تظاهرات گوارشی:

تظاهرات گوارشی در ۱۷ بیمار (۵۱٪) به صورت درد شکم با شدت متوسط تا شدید و یا اسهال و یا استفراغ وجود داشت. در ۳ مورد اسهال بسیار شدید بوده و سبب دهیدراتاسیون شدید کودک شد. از تمامی این بیماران سونوگرافی شکم به عمل آمد و یافته‌ها اسپلنومگالی خفیف تا متوسط (۱۳ مورد از ۱۷ مورد)، مایع آزاد شکمی خفیف تا متوسط (۱۵ مورد از ۱۷ مورد) و لنفادنوپاتی‌های شکمی (۱۲ مورد از ۱۷ مورد) را گزارش کردند. ۵ بیمار از ۱۷ بیمار درد شدید شکم همراه با تندرns ناحیه تحتانی شکم داشتند که همزمان در سونوگرافی شواهدی به نفع آپاندیسیت حاد گزارش شد؛ درحالی‌که در معاینات سریال و پس از انجام سی‌تی‌اسکن شکم، این تشخیص برای بیماران رد شد. (۲ بیمار نیز پس از آپاندکتومی به این مرکز ارجاع شده بودند).

تظاهرات عصبی:

از ۱۰ بیمار بستری در ICU، ۵ مورد دچار کاهش سطح هوشیاری بودند. ۸ مورد از بیماران بستری در بخش (۸ مورد از ۲۳ مورد) نیز بیقراری و بدخلقی داشتند که پس از درمان این علائم به تدریج کمتر شدند.

تعداد ۳۳ بیمار با تظاهرات کاوازاکی که از تاریخ بهمن سال ۱۳۹۹ الی آبان سال ۱۴۰۰ در مرکز آموزشی-درمانی کودکان تبریز بستری شده بودند، مورد بررسی قرار گرفتند. ۱۸ بیمار (۵۴٪) پسر و ۱۵ بیمار (۴۶٪) دختر بودند. ۲۰ بیمار (۶۰٪) سن کمتر از ۵ سال داشتند (فقط یک بیمار سن زیر یکسال داشت). در بیمارانی که تظاهرات کامل کاوازاکی را داشتند، ارجحیت سنی زیر ۵ سال بود. محدوده سنی بیماران بین ۱۱ ماه تا ۱۳ سال متغیر بود و متوسط رنج سنی بین ۵ الی ۶ سال بود.

تب در تمام بیماران (۱۰۰٪) وجود داشت. سایر علائم به ترتیب شیوع شامل: درگیری جلدی (۹۳٪)، درگیری مخاطی (۸۷٪)، تغییرات انتهاها بصورت ادم و اریتم و پوسته‌ریزی (۷۵٪)، تظاهرات گوارشی (۵۱٪)، تظاهرات قلبی (۴۲٪) و سپس تنفسی (۲۷٪) و در نهایت لنفادنوپاتی گردنی (۱۸٪) بودند.

تظاهرات جلدی-مخاطی:

راش جلدی (۹۳٪)، کونژنکتیویت (۹۰٪) و درگیری مخاطها و لب‌ها (۸۷٪) به ترتیب شایعترین یافته‌ها بودند. راش‌های جلدی به شکل‌های مختلف شامل راش‌های ماکولوپاپولر در اندازه‌های مختلف و راش‌های کهیری یا خارش‌دار و در ۱۰ مورد از ۳۱ مورد درگیری جلدی (۳۲٪) به شکل پتشی و پورپورا بود. در ۵ بیمار نوع راش در سیر بیماری تغییر کرد و از فرم ماکولوپاپولر به فرم کهیری تبدیل شد. در ۱۶ مورد از بیماران نیز راش‌های پری اریتم به صورت اریتم و ادم پلک‌ها مشهود بود (۱۶ مورد از ۳۱ مورد) (۵۱٪) که شدت آن از خفیف تا شدید متغیر بود.

درگیری مخاط دهان به شکل زبان توت فرنگی و اریتم مخاط-ها و لب‌ها و همچنین خشکی و ترک‌خوردگی لب‌ها بدون اریتم بود.

تغییرات انتهاها در ۲۵ بیمار (۷۵٪) رویت شد که بیشتر به شکل اریتم و راش‌های ماکولر در کف دست‌ها و همچنین ادم پشت دست و پا بود. پوسته‌ریزی انتهای انگشتان دست در ۳ مورد وجود داشت.

تظاهرات تنفسی:

علائم درگیری ریوی به شکل دیسترس تنفسی همراه با تاکی پنه در ۱۱ بیمار وجود داشت و از این تعداد ۵ بیمار به دلیل افت غلظت اکسیژن خون در واحد مراقبت‌های ویژه بستری شدند. در تمام بیمارانی که مشکل تنفسی داشتند، علائم درگیری در گرافی قفسه سینه و یا در سی‌تی‌اسکن ریه وجود داشت. این

تظاهرات موسکولواسکتال:

۹ بیمار یافته آرتریت را در زانوها داشتند که به شکل پلی-آرتیکولر بود و در سایر مفاصل وجود نداشت. این آرتریت سیر خود محدود شونده داشت که بهبودی بالینی بیمار برطرف شد.

تظاهرات آزمایشگاهی:

تست پی‌سی‌آر برای تمام بیماران انجام گرفت که در صورت منفی بودن، تست سرولوژی کووید برای آنها ارسال شد. از ۳۳ بیمار بستری ۶ بیمار سابقه تماس با مورد قطعی کووید-۱۹ گزارش کردند. ۳ مورد از آنها، پی‌سی‌آر مثبت (۹٪) داشتند و ۱۵ مورد سرولوژی مثبت (۴۵٪) و بقیه بیماران (۱۵ مورد) شرح حال علایم سرماخوردگی (بدون شرح حالی از سابقه تماس با مورد قطعی کووید) را در دو الی هشت هفته قبل دادند. ولی به دلیل نبود شواهد قطعی در دسته‌بندی بیماران سندرم التهابی چند سیستمی قرار نگرفتند. در دو مورد از بیماران ۹ یافته پاراکلینیک به نفع کووید-۱۹ و نه شرح حال قبلی تماس یا علایم سرماخوردگی قبلی وجود داشت که به عنوان کاوازاکی تبییک شناخته و درمان شدند. در مجموع ۱۷ نفر کاوازاکی تبییک بودند که مطابق با پروتکل (American heart association, AHA) درمان شدند (شکل ۳ و ۲).

یافته‌های خون محیطی به ترتیب شیوع شامل لکوسیتوزیس و سپس آنمی، لنفوپنی، ترومبوسیتوپنی و نهایتاً ترومبوسیتوزیس بودند (جدول ۱). حتی بیمارانی که در ابتدای بیماری

ترومبوسیتوپنی داشتند به تدریج با بهبودی از بیماری، پلاکت‌های نرمال و یا حتی افزایش یافته (ترومبوسیتوزیس) پیدا کردند. لنفوپنی و آنمی نیز به تدریج در سیر بهبودی برطرف شدند. جالب توجه است که وجود ترومبوسیتوپنی و لنفوپنی در ابتدای بیماری مختص بیماران با یافته‌های بالینی شدید نبود.

نهایتاً برای ۲۱ بیمار بر اساس معیارهای CDC و اثبات ردیابی عفونت کووید-۱۹ (پی‌سی‌آر یا سرولوژی مثبت یا سابقه تماس) تشخیص سندرم شبه کاوازاکی یا MIS_C داده شد. طیف بیماری از انواع خفیف تا بسیار شدید، متفاوت بود.

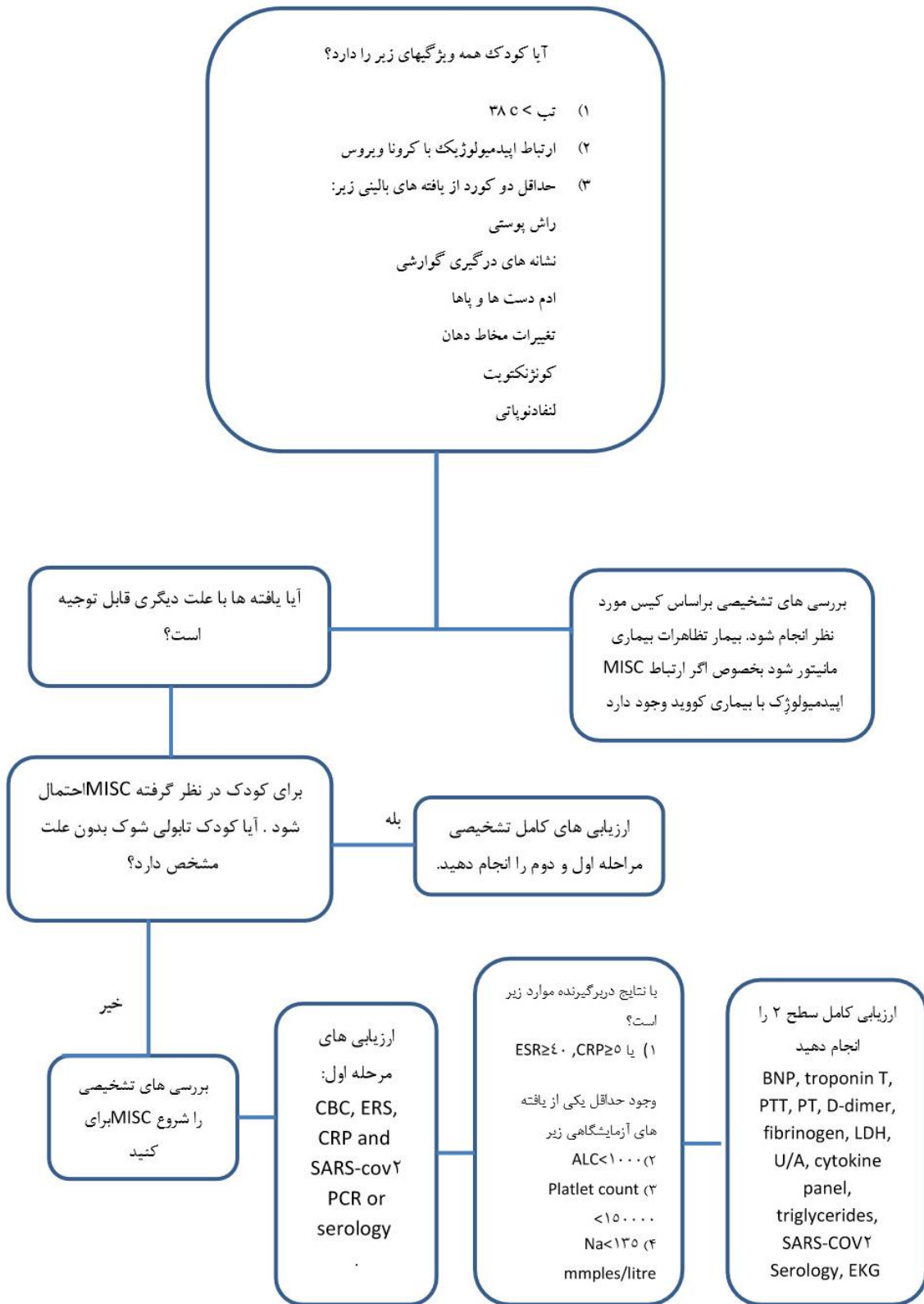
بیماران با بیماری شدید در بخش مراقبت‌های ویژه بستری شدند. از تمامی بیماران مشکوک به تشخیص سندرم التهابی چند سیستمی (MISC)، (Lactate Dehydrogenase, LDH) و فریتین و (Partial Thromboplastin Time, PTT) و (Prothrombin Time, PT) انجام شد که ۱۰ بیمار فریتین بالای ۵۰۰ و ۱۸ بیمار بالاتر از ۵۰۰ را داشتند. PTT و PT در همه موارد نرمال بود.

یک بیمار مبتلا به MISC، خون ادراری واضح با عملکرد طبیعی کلیه داشتند که پس از درمان برطرف شد. در نهایت، همه بیماران با حال عمومی خوب مرخص شدند و مورتالیته وجود نداشت.

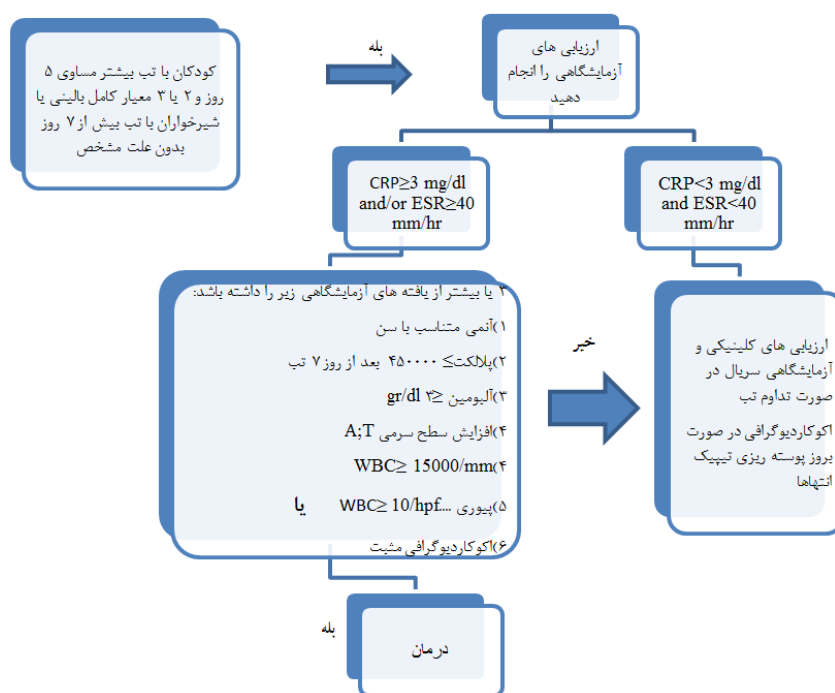
بدین ترتیب، شایعترین تظاهرات در بیماران پس از کونژنکتویت و درگیری مخاطی، تغییرات انتهاها و سپس درگیری سیستم گوارشی بود.

جدول ۱. شیوع یافته‌های آزمایشگاهی در بیماران با تظاهرات بالینی شدید و غیر شدید

تظاهرات آزمایشگاهی	درصد	تظاهرات غیر شدید	تظاهرات شدید
تست PCR مثبت کرونا	۹	۰	۳
سرولوژی مثبت کرونا	۴۵	۱۳	۲
لنفوپنی	۴۵	۹	۶
لکوسیتوزیس	۶۶	۱۸	۴
لکوپنی	۶	۰	۲
آنمی	۵۷	۱۴	۵
ترومبوسیتوپنی	۳۹	۸	۵
ترومبوسیتوزیس	۳۳	۹	۲
هیپرفریتینمی (>500)	۳۰	۳	۷
LDH > 500	۵۴	۸	۱۰
هیپو آلبومینمی	۲۴	۲	۶
هیپوناترمی	۲۷	۳	۶
پیوری	۴۲	۱۰	۴



شکل ۱. الگوریتم تشخیص MIS-C بر اساس ACR



شکل ۲. الگوریتم تشخیصی بیماری کاوازاکی ناکامل بر اساس AHA 2017

جدول ۳. معیارهای تشخیصی بیماری کاوازاکی کامل

تشریح	کرایتریاهای بالینی
تب مداوم	بیش از ۵ روز
وجود حداقل ۴ معیار بالینی	کوتزکتویت دو طرفه غیر چرکی تغییرات مخاط لب ها و حفره دهان گزانتیم پلی مورف تغییرات انتهای اندام ها لنفادنوپاتی یکطرفه گردنی غیر چرکی

بحث

که بررسی ها حاکی از نقش ویروس کرونا در این زمینه بوده است. تظاهرات غیرشایع نظیر علائم گوارشی با دردهای شدید شکمی، همچنین تظاهرات قلبی از جمله اختلال عملکرد قلبی، و یا شوک که قبلا در موارد بسیار کمی از بیماران کاوازاکی دیده میشد. این تظاهرات ناشایع بعدها بیماری شبه کاوازاکی نامیده شدند که می تواند تظاهرات شدیدتر و بالقوه خطرناکتر از خود بیماری کاوازاکی را به همراه داشته باشد. (۱۶) شکل ۱ الگوریتم تشخیصی سندرم التهابی چند سیستمی را بر اساس معیارهای CDC نشان می دهد. کاوازاکی یک بیماری واسکولیتی با درگیری ارگان های مختلف و معیارهای شناخته شده از جمله کوتزکتویت دو طرفه غیرچرکی، درگیری مخاط دهان، راش جنرالیزه، تغییرات انتهاها و لنفادنوپاتی یکطرفه گردنی است.^{۱۸}

در مطالعه حاضر، تظاهرات کاوازاکی بیشتر در جنس مرد مشاهده شد. تظاهرات در طیف خفیف تا بسیار شدید متغیر بود و در بیماران با تظاهرات کاوازاکی با درگیری نامتعارف ارگانهای مختلف که شواهدی از بیماری کووید قبلی داشتند تشخیص سندرم التهابی چند سیستمی مطرح شد. متوسط رنج سنی بین ۵ الی ۶ سال بود. تظاهرات به ترتیب شیوع به شکل درگیری جلدی-مخاطی تغییرات انتهاها بصورت ادم و اریتم و پوسته ریزی، تظاهرات گوارشی، تظاهرات قلبی و سپس تنفسی و در نهایت لنفادنوپاتی گردنی بودند. برای ۲۱ بیمار تشخیص سندرم التهابی چند سیستمی مطرح شد که ۱۰ نفر با تظاهرات شدید در بخش مراقبت های ویژه بستری شدند. همزمان با افزایش شیوع کرونا تظاهرات نامتعارف و غیرمعمول از بیماری کاوازاکی نیز دیده شد

۱) بیماران بد حال با علائم درگیری قلبی-تنفسی، شوک و یا اختلال سطح هوشیاری که نیاز به بستری در بخش مراقبت‌های ویژه پیدا می‌کنند.

۲) بیماران تب داری که علائم حیاتی ثابتی دارند و فقط شواهد بیماری کاوازاکی را همراه با علائم غیر معمول کاوازاکی پیدا می‌کنند؛ به شکلی که گاهی اوقات افتراق این بیماران از بیماران کاوازاکی مرسوم کمی مشکل می‌شود.^{۱۶} که در مطالعه ما نیز چنین بود.^{۱۷،۱۹} و این مساله چالش برانگیز در شناخت بیماران شبه کاوازاکی می باشد، مطلبی که در این مطالعه مورد توجه قرار گرفته است. در برخی از مطالعات، ارجحیت سنی در پسرها با مختصر تفاوت از دخترها موجود است. که در مطالعه ما نیز ارجحیت جنس مرد با اندکی تفاوت نسبت به زن وجود داشت.

در اغلب مطالعات بررسی شده تظاهر عمده همسو با نتایج مطالعه حاضر به شکل کوئزکتیویت، راش و درگیری مخاطی بوده است.^{۲۱،۸} درحالیکه ادم و اریتم پری اربیت یافته‌ای جدید و به عنوان نوع خاصی از راش در این بیماران دیده شده است که در گزارشات متعدد بدان اشاره شده است.^{۲۲} در این مطالعه نیز این یافته در حدود نیمی از بیماران دیده شد. ادم و اریتم پری اربیت به عنوان یک تظاهر واسکولیتی متفاوت تر از کاوازاکی در این بیماران می باشد. که در دوران قبل از کرونا در بیماران کاوازاکی دیده نمی شد.

یافته شایع دیگر وجود درد شکم و علائم گوارشی نظیر استفراغ و بیشتر اسهال بود که در مطالعات در کنار سایر تظاهرات کاوازاکی در این بیماران گزارش شده است.^{۲۳} در مطالعه حاضر نیز علائم گوارشی پس از درگیری جلدی-مخاطی بیشترین درصد شیوع را به خود اختصاص داده‌است. در حالی که این پدیده در کاوازاکی مرسوم، جزو علائم بسیار شایع نمی‌باشد.^{۲۱} بنابراین، می‌توان بروز بیشتر این علائم را در این زمان با فیزیوپاتولوژی متفاوت از بیماری کاوازاکی مرتبط دانست.

لنفادنوپاتی به عنوان یافته کمتر شایع بیان کننده عدم تفاوت این یافته در دوران کووید از نظر میزان بروز در مقایسه با کاوازاکی مرسوم می باشد. وجود لنفادنوپاتی در بیماران کاوازاکی یافته کمتر شایعی است و شیوع آن در جمعیت‌های مختلف متفاوت و بین ۲۴-۷۵ درصد گزارش شده است.^{۲۴}

درگیری ریوی در بیماری کاوازاکی می‌تواند به شکل پلوریت، پلورال افیوژن، پنومونی و یا ندول ریه و درموارد نادری به صورت خونریزی ریه اتفاق بیفتد که همگی ناشایع می‌باشند. در حالی که در دوره پاندمی این تظاهرات رو به افزایش بوده و به شکل درگیری ریوی خفیف، متوسط تا شدید مشاهده شده و اغلب به شکل

بر اساس گزارشات موجود، تظاهرات شبه کاوازاکی در دوران کرونا بسیار متنوع و شامل درگیری ارگانهای مختلف در کنار کاوازاکی کامل یا ناکامل بوده است. بطوریکه یک گزارش از ایتالیا، افزایش ۳۰ برابری آن را نسبت به ماه‌های قبل از دوران پاندمی ارائه داده است.^۲ مصداق همین گزارش از سایر نقاط جهان نیز وجود داشته است.^{۱۰،۸،۵} از زمان آغاز شیوع پاندمی کووید-۱۹ بعضی تظاهرات نامتعارف و غیر معمول در کاوازاکی دیده شده- است و بررسی‌هایی که تاکنون در این زمینه انجام شده اغلب حکایت از نقش ویروس کرونا در این موارد دارد. تظاهرات غیرشایع نظیر علائم گوارشی با دردهای شدید شکمی، همچنین تظاهرات قلبی از جمله اختلال عملکرد قلبی، و یا شوک که قبلا در موارد بسیار کمی از بیماران کاوازاکی دیده می‌شد. این تظاهرات ناشایع بعدها بیماری شبه کاوازاکی یا MIS-C نامیده شدند. تعاریف مختلفی برای بیماری شبه کاوازاکی ارائه شده‌است که همگی بیانگر بیماری با درگیری التهابی سیستمیک در کنار تقلید علائم کاوازاکی می باشد و می تواند تظاهرات شدیدتر و بالقوه خطرناکتر از آن را به همراه داشته باشد.^{۱۶}

در مطالعات اخیر، بیماران تظاهرات متنوعی از جمله علائم شدید گوارشی، درگیری قلبی بصورت شوک و اختلالات انقباضی، راش‌های پری اربیت علاوه بر راش‌های ژنرالیزه، شواهد درگیری مخاطی و شواهد عصبی نظیر تشنج یا کاهش سطح هوشیاری و درگیری ریوی مثل دیسترس تنفسی علاوه بر تظاهرات کاوازاکی کامل یا ناکامل را داشته اند.^{۱۹} در تعداد زیادی از بیماران مطالعه ما نیز تظاهرات فوق دیده شد که طبق تعریف CDC جزو دسته بندی MISC قرار گرفتند. از طرف دیگر، در برخی مطالعات انجام شده بیمارانی نیز با تظاهرات بیماری کاوازاکی کامل یا ناکامل بدون تظاهرات ناشایع و به شکل کاوازاکی تیبیک نیز وجود داشتند که تست پی‌سی‌آر آنها برای کووید مثبت بوده است.^{۲۰} در این مطالعه نیز تابلوی کاوازاکی تیبیک بدون تظاهرات نامتعارف با سرولوژی مثبت کووید وجود داشت. این مساله می‌تواند بیان-کننده تظاهرات تاخیری با طیف بسیار گسترده کرونا از کاوازاکی تیبیک تا سندرم التهابی چند سیستمی باشد. همچنین ۱۵ بیمار با تظاهرات کاوازاکی تیبیک و شرح حال قبلی علائم سرماخوردگی در دو هفته الی دو ماه قبل وجود داشتند که شواهدی از عفونت قبلی کووید در آنها پیدا نشد و چون به شکل تاخیری دچار تظاهرات کاوازاکی شده بودند، احتمال نقش داشتن ویروس کرونا را در این بیماران پررنگ‌تر می‌کرد. براساس گزارشات موجود، بیمارانی که بدنال عفونت اولیه با کووید-۱۹ تظاهرات کاوازاکی پیدا کرده بودند را می توان به دو دسته تقسیم کرد:

نتیجه‌گیری

از یافته‌های به دست آمده در این مطالعه می‌توان نتیجه گرفت تظاهرات بالینی بیماری کاوازاکی در دوران شیوع بیماری کووید-۱۹ می‌تواند چهره متفاوت‌تری داشته باشد. کودکان با تظاهرات تظاهرات بالینی بیماری کاوازاکی بهتر است از جهت ردیابی کووید مورد بررسی قرار بگیرند تا با تشخیص سریعتر بیماران کاوازاکی یا شبه کاوازاکی مرتبط با کووید، بتوان پیش‌آگهی نهایی بیماران را بهبود بخشید. در نهایت، به دلیل اینکه در کودکان شرح حال تماس قبلی با موارد مبتلا به درستی در دسترس نمی‌باشد، بهتر است همه کودکان با علائم و شواهد مشکوک از این جهت تحت نظر و بررسی قرار بگیرند.

قدردانی‌ها

نویسندگان این مقاله از همکاری مرکز تحقیقات سلامت کودکان تشکر و قدردانی به عمل می‌آورند.

مشارکت پدیدآوران

گلناز مبین: ایده پردازی، طراحی اثر، جمع‌آوری داده‌ها و نقد و بررسی داده‌ها؛ آذر دسترنجی: تهیه پیش‌نویس، جمع‌آوری و تحلیل داده‌ها؛ مهناز صادقی شبستری: تهیه پیش‌نویس، نقد و بررسی مقالات و نقد و بررسی داده‌ها.

منابع مالی

در این پژوهش از هیچ منبع مالی استفاده نشده است.

دسترس پذیری داده‌ها

تمامی داده‌های ایجاد شده در این مطالعه در این مقاله گنجانده شده است.

ملاحظات اخلاقی

این مطالعه با کد اخلاق IR.TBZMED.REC.1401.1024 در دانشگاه علوم پزشکی تبریز تصویب شده است.

تعارض منافع

این اثر حاصل یک پژوهش مستقل بوده و هیچگونه تضاد منافی با سازمان‌ها و اشخاص دیگری ندارد.

سندرم‌های التهابی پس از عفونت اولیه کووید گزارش شده‌اند. در این مطالعه نیز بیماران با شواهد درگیری ریه همراه با علائم کاوازاکی، شواهد دیگری نیز به نفع درگیری التهابی چند سیستمی داشتند. همچنین در مطالعه ما تعدادی از بیماران با علائم کاوازاکی، شواهد درگیری عصبی به شکل سردرد و کاهش سطح هوشیاری داشتند که در گزارشات اخیر نیز یافته‌های عصبی به شکل سردرد، تحریک‌پذیری و علائم مننژه و تشنج ذکر شده است.^{۲۵} که تابلوی بالینی این بیماران را به تابلوی اولیه و برجسته بیماری‌های عصبی می‌سازد. این مساله نیاز به شناخت تظاهرات خاص کاوازاکی من جمله تظاهرات برجسته عصبی در این دوران جهت تشخیص سریعتر را مطرح می‌سازد.

درگیری قلبی در مطالعه حاضر در بیماران با تظاهرات کاوازاکی بیشتر به صورت اختلال عملکرد بطنی و اختلال دریچه‌ای و در موارد کمتر درگیری عروق کرونری بوده است که همسو با یافته‌های اخیر در مطالعات می‌باشد.^{۲۶} در دو مورد نیز بیماران درگیری عروق کرونری داشتند که در اکوی پیگیری اندازه آنها کوچکتر شده بود. شرح حال سابقه تماس با مورد قطعی کووید-۱۹ فقط در ۶ مورد ثبت شد. آمار ثابتی از میزان سابقه تماس تا به حال وجود ندارد. این موضوع بیان‌کننده این مطلب است که داشتن سابقه تماس در شرح حال بیمارانی که یافته‌های بالینی آنها منطبق با تشخیص است احتمالاً حائز اهمیت نباشد. وجود ترومبوسیتوپنی و لنفوپنی در تعداد زیادی از بیماران با سیر غیرشدید، می‌تواند بیان‌کننده ارتباط غیرمستقیم با شدت تظاهرات بالینی باشد. این در حالی است که در بسیاری از مطالعات ارتباط این دو مولفه به عنوان فاکتورهای پیشگویی‌کننده ضعیف یاد شده است.^{۲۸،۲۷}

علی‌رغم پایین بودن آمار مرگ و میر در بیماران با علائم کاوازاکی در دوران پاندمی کووید، که در مطالعه ما نیز این آمار صفر بود، بر اساس گزارشات این آمار نسبت به دوران قبل از کووید بالاتر می‌باشد و اهمیت تشخیص و درمان به موقع در این بیماران را مطرح می‌سازد.^{۳۹ و ۳۰} در نهایت قرار گرفتن اکثریت بیماران در دسته بیماران شبه کاوازاکی بیان‌کننده اینست که افزایش در آمار بیماران کاوازاکی می‌تواند مربوط به بیماران شبه کاوازاکی با تظاهرات تقلید کننده کاوازاکی باشد.

محدودیت‌ها

جهت تعمیم کاربردی نتایج و نتیجه‌گیری موثرتر نیاز به حجم بالاتری از جمعیت مورد مطالعه می‌باشد که در حال حاضر به دلیل نیاز به انجام مطالعه چند مرکزی این امکان میسر نمی‌باشد.

References

- Agarwal S, Agrawal DK. Kawasaki disease: etiopathogenesis and novel treatment strategies. Expert review of clinical immunology. 2017;13(3):247-58. doi: 10.1080/1744666X.2017.1232165
- 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. The Lancet. 2020;395(10239):1771-8. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31103-X
- CDC Covid-19 Response Team, CDC COVID-19 Response Team, CDC COVID-19 Response Team, Bialek S, Gierke R, Hughes M, et al. Coronavirus disease 2019 in children—United States, february 12–april 2, 2020. Morbidity and Mortality Weekly Report. 2020;69(14):422-6. doi: 10.15585/mmwr.mm6914e4
- Choi SH, Kim HW, Kang JM, Kim DH, Cho EY. Epidemiology and clinical features of coronavirus disease 2019 in children. Clinical and experimental pediatrics. 2020;63(4):125. doi: 10.3345/2Fcep.2020.00535
- Eastin C, Eastin T. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China: Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. Pediatrics. 2020. Journal of Emergency Medicine. 2020;58(4):712-3. doi: 10.1016/j.jemermed.2020.04.006
- Panupattanapong S, Brooks EB. New spectrum of COVID-19 manifestations in children: Kawasaki-like syndrome and hyperinflammatory response. Cleveland Clinic Journal of Medicine. 2020;24:1-7. doi: 10.3949/ccjm.87a.ccc039
- Gallo Marin B, Aghagholi G, Lavine K, Yang L, Siff EJ, Chiang SS, et al. Predictors of COVID-19 severity: a literature review. Reviews in medical virology. 2021;31(1):1-10. doi: 10.1002/rmv.2146
- Toubiana J, Poirault C, Corsia A, Bajolle F, Fourgeaud J, Angoulvant F, et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. BMJ. 2020;3:369. doi: 10.1136/bmj.m2094
- MIS MI. Information for healthcare providers about Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). CDC. 2020;181:10.
- Godfred-Cato S, Bryant B, Leung J, Oster ME, Conklin L, Abrams J, Roguski K, Wallace B, Prezato E, Koumans EH, Lee EH. COVID-19–associated multisystem inflammatory syndrome in children—United States, March–July 2020. Morbidity and mortality weekly report. 2020;69(32):1074. doi: 10.15585/2Fmmwr.mm6932e2
- Principi N, Rigante D, Esposito S. The role of infection in Kawasaki syndrome. Journal of Infection. 2013;67(1):1-10. doi: 10.1016/j.jinf.2013.04.004
- Rypdal M, Rypdal V, Burney JA, Cayan D, Bainto E, Skochko S, et al. Author Correction: Clustering and climate associations of Kawasaki Disease in San Diego County suggest environmental triggers. Sci Rep. 2019;9(1):7401. doi: 10.1038/s41598-019-42137-6.
- Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MB, et al. Multisystem inflammatory syndrome in US children and adolescents. New England Journal of Medicine. 2020;383(4):334-46. doi: 10.1056/2FNEJMoa2021680
- Belot A, Antona D, Renolleau S, Javouhey E, Hentgen V, Angoulvant F, et al. SARS-CoV-2-related pediatric inflammatory multisystem syndrome, an epidemiological study, France, 1 March to 17 May 2020. Eurosurveillance. 2020;25(22):2001010. doi: 10.2807/1560-7917.es.2020.25.22.2001010
- Farnood F, Valizadeh H, Ansarin K, Zununi Vahed S, Hejazian SS, Sadeghi A, et al. Injection of intravenous immunoglobulin (IVIg) for the treatment of Coronavirus induced cytokine storm. Medical Journal of Tabriz University of Medical Sciences. 2022;44(5):403-15. doi: 10.34172/mj.2022.045
- Godfred-Cato S, Bryant B, Leung J, Oster ME, Conklin L, Abrams J, et al. California MIS-C Response Team. COVID-19-Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children - United States, March-July 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020;69(32):1074-80. doi: 10.15585/mmwr.mm6932e2
- 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 Rheumatol. 2020;72(11):1791-805. doi: 10.1002/art.41454.
- Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, Burns JC, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. Circulation. 2004;110(17):2747-71. doi: 10.1161/01.CIR.0000145143.19711.78.
- Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, Rosenthal EM, Muse A, Rowlands J, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children in New York State. New England Journal of Medicine. 2020;383(4):347-58. doi: 10.1056/NEJMoa2021756
- Pouletty M, Borocco C, Ouldali N, Caseris M, Basmaci R, Lachaume N, et al. Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 mimicking Kawasaki disease (Kawa-COVID-19): a multicentre cohort. Annals of the rheumatic diseases. 2020;79(8):999-1006. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217960

21. Sood M, Sharma S, Sood I, Sharma K, Kaushik A. Emerging evidence on multisystem inflammatory syndrome in children associated with SARS-CoV-2 infection: a systematic review with meta-analysis. *SN comprehensive clinical medicine*. 2021;3:38-47. doi: 10.1007/s42399-020-00690-6
22. Young 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 dermatology*. 2021;157(2):207-12. doi: 10.1001/jamadermatol.2020.4779
23. Miller J, Cantor A, Zachariah P, Ahn D, Martinez M, Margolis KG. Gastrointestinal symptoms as a major presentation component of a novel multisystem inflammatory syndrome in children that is related to coronavirus disease 2019: a single center experience of 44 cases. *Gastroenterology*. 2020;159(4):1571-4. doi: 10.1053/j.gastro.2020.05.079
24. Yanagi S, Nomura Y, Masuda K, Koriyama C, Sameshima K, Eguchi T, et al. Early diagnosis of Kawasaki disease in patients with cervical lymphadenopathy. *Pediatrics international*. 2008;50(2):179-83. doi: 10.1111/j.1442-200X.2008.02547.x
25. Mauro A, Di Mari C, Casini F, Giani T, Sandini M, Biondi L, et al. Neurological manifestations of Kawasaki disease and multisystem inflammatory syndrome in children associated with COVID-19: A comparison of two different clinical entities. *Frontiers in Pediatrics*. 2023;10:1088773. doi: 10.3389/fped.2022.1088773
26. Kostik MM, Bregel LV, Avrusin IS, Efremova OS, Belozero KE, Dondurei EA, et al. Heart involvement in multisystem inflammatory syndrome, associated with COVID-19 in children: the retrospective multicenter cohort data. *Frontiers in Pediatrics*. 2022;10:829420. doi: 10.3389/fped.2022.829420
27. Fernández-Cooke E, Grasa CD, Domínguez-Rodríguez S, Barrios Tascón A, Sánchez-Manubens J, Anton J, et al. Prevalence and clinical characteristics of SARS-CoV-2 confirmed and negative Kawasaki disease patients during the pandemic in Spain. *Frontiers in pediatrics*. 2021;8:881. doi: 10.3389/fped.2020.617039
28. Verdugo P, Álvarez P, Aroca P, Montes V, Poli C, Tapia L, et al. Hematologic parameters and biomarkers predictors of severity in Multisystem Inflammatory Syndrome in children associated with SARS-CoV-2. *Andes Pediatrica: Revista Chilena de Pediatría*. 2021;92(3):382-8. doi: 10.32641/andespediatr.v92i3.3316
29. Singh S, Bhattad S, Gupta A, Suri D, Rawat A, Rohit M. Mortality in children with Kawasaki disease: 20 years of experience from a tertiary care centre in North India. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34:129-33.
30. Acevedo L, Piñeres-Olave BE, Niño-Serna LF, Vega LM, Gomez IJA, Chacón S, et al. Mortality and clinical characteristics of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with covid-19 in critically ill patients: an observational multicenter study (MISCO study). *BMC Pediatric*. 2021;21(1):516. doi: 10.1186/s12887-021-02974-9.