

Syndrome Inflammatoire Multi-systémique post infection par le SARS-CoV-2 chez l'enfant

Multisystem Inflammatory Syndrome in Children related to SARS-CoV-2 infection

Borgi.A ^(1,3), **Fitouri.Z** ^(2,3)

⁽¹⁾ Service de Réanimation Pédiatrique Polyvalente, Hôpital d'enfants Béchir Hamza de Tunis

⁽²⁾ Service de Pédiatrie, Urgences et Consultation externes, hôpital d'enfants Béchir Hamza de Tunis

⁽³⁾ Faculté de médecine de Tunis, Université de Tunis-El Manar

RÉSUMÉ

Le syndrome inflammatoire multi systémique post infection au nouveau coronavirus (SARS-CoV-2), appelé par les anglosaxons Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) est une maladie nouvelle et émergente, touchant l'enfant et pouvant mettre en jeu son pronostic vital. Sa physiopathologie est non encore totalement élucidée mais comporte un orage cytokinique. La présentation clinique associe une fièvre et la défaillance d'au moins un organe avec à la biologie un syndrome inflammatoire important. La prise en charge est multidisciplinaire et repose sur le traitement immuno-modulateur.

ABSTRACT

Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) related to a novel coronavirus (SARS-CoV-2) is a new emerging disease in childhood and which may be serious engaging the prognosis. It is characterized by fever and at least one organ involvement with marked inflammatory syndrome. Its pathogeny is not yet fully elucidated but traduce a cytokine storm. Its management is multidisciplinary, and it's based on immune-modulatory treatment.

INTRODUCTION

L'infection au nouveau coronavirus (SARS-CoV-2) s'est propagée dans le monde rapidement à partir du premier foyer identifié à Wuhan en Chine fin 2019 pour réaliser une pandémie. Le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) a été décrit chez l'adulte (1). La population pédiatrique a été touchée par des formes asymptomatiques ou pauci-symptomatiques (2). Cependant une nouvelle maladie plus grave associée au SARS-CoV-2 touchant particulièrement l'enfant a été décrite pour la première fois à Londres en Grande Bretagne fin Avril 2020 (3) puis environ un millier de cas a été rapportée dans le monde. Sa prévalence n'est pas bien connue mais a été estimée à 2/100000 enfants (4). Il s'agit d'un syndrome inflammatoire avec atteinte multi-systémique survenant après une infection par le SARS-

CoV-2. Plusieurs appellations ont été données à ce syndrome : Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally related to SARS-CoV-2 (PIMS-TS) par les Anglais, la maladie de Kawasaki-like par les francophones vue les similitudes observées entre ces deux maladies et le Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) par les Américains et l'organisation mondiale de la santé (OMS). Nous utiliserons l'acronyme MIS-C dans cette mise au point.

DEFINITION DE CAS

Il existe 3 définitions de cas de MIS-C, celle du Royal College of Paediatrics and Child Health (RCPCH) (5), celle de l'OMS (6) et celle du Center of Disease Control and Prevention (CDC) (7). Les 3 définitions de cas sont résumées au tableau 1.

Auteur correspondant :

Aida Borgi / Tel : 20 975 689

Email: aidabdoc@yahoo.fr

Tableau 1 : Critères diagnostiques du Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) selon l'OMS, le CDC et le RCPCH

Selon l'OMS	Selon le CDC	Selon le RCPCH
<ol style="list-style-type: none"> 1. Age de 0 à 19 ans 2. Fièvre \geq à 3 jours 3. Au moins deux des signes suivants : - éruption cutanée, ou conjonctivite bilatérale ou signes d'inflammation cutanéomuqueuse (chéilite, œdèmes mains ou pieds) - hypotension ou état de choc ; - signes de dysfonctionnement myocardique, de péricardite, d'inflammation valvulaire ou d'anomalies coronaires (anomalies à l'échocardiographie ou taux élevés de troponine/NT-pro BNP) - Coagulopathie (anomalie du TP, TCA, D-dimères élevés) - diarrhées, vomissements ou douleurs abdominales 4. des marqueurs d'inflammation élevés 5. Aucune autre cause microbienne évidente d'inflammation, comme une septicémie ou des syndromes de choc staphylococcique ou streptococcique 6. Éléments en faveur d'une infection à COVID-19 (PCR, test de détection d'antigènes ou sérologie positive) ou contact probable avec des patients atteints de COVID-19. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Age $<$ à 21 ans 2. Fièvre $>$ 38°C, de 24 heures minimum 3. dysfonction d'au moins deux organes 4. un syndrome inflammatoire biologique 5. une infection à SARS-CoV-2 prouvée (PCR, sérologie ou test antigénique) ou un contact avec une personne infectée par le SARS-CoV-2 dans les 4 semaines qui précèdent 6. pas de diagnostic différentiel. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Age pédiatrique 2. Fièvre 3. Dysfonction au moins d'un organe 4. Un syndrome inflammatoire biologique 5. Aucune autre cause microbienne évidente.

OMS : Organisation mondiale de la santé, CDC : Centers of disease control, RCPCH : Royal college of paediatrics and Child Health

Cette maladie est évoquée devant tout enfant ou adolescent présentant une fièvre de durée supérieure ou égale à 3 jours associée à une défaillance d'au moins un organe et à la biologie un syndrome inflammatoire marqué. L'atteinte cardiaque est la plus fréquente et c'est elle qui conditionne la gravité de la maladie. La notion d'infection au SARS-CoV-2 ou de contact étroit avec un sujet infecté, entre 2 à 4 semaines avant le début des signes cliniques constituent un critère diagnostique selon le CDC et l'OMS, tandis que le RCPCH n'exige pas la preuve d'infection.

PATHOGENIE

La séquence temporelle entre le MIS-C et le SARS-CoV-2 suggère une dysrégulation du système immunitaire où le SARS-CoV-2 y jouerait le rôle de trigger. En effet, un décalage de 4 à 6 semaines, entre le pic des cas de MIS-C et le pic des cas d'infection par le SARS-CoV-2, est rapporté dans tous les pays (4).

La physiopathologie de ce syndrome n'est pas encore tout à fait élucidée. Les données actuelles stipulent qu'il y aurait une réponse immunitaire anormale au virus suggérant des similitudes avec la maladie de Kawasaki et le syndrome d'activation macrophagique. On évoque la théorie du mimétisme moléculaire ou la théorie du super antigène. La protéine spike du SARS-CoV-2 se comporterait comme un super antigène et partagerait une séquence ou des similitudes structurelles avec des auto-antigènes (8). Ce super antigène déclencherait un orage cytokinique en stimulant l'immunité innée, responsable du syndrome inflammatoire observé. Cette réponse immunitaire innée dérégulée avec une tempête de cytokines sub-

séquentes et les dommages endothéliaux joueraient un rôle dans les manifestations cliniques graves du MIS-C. Les neutrophiles jouent un rôle majeur dans la réponse immunitaire innée. L'un de leurs mécanismes fonctionnels est la formation de pièges extracellulaires à neutrophiles (TNE). Les TNE ont été impliqués dans la physiopathologie d'un large éventail d'états inflammatoires et pro thrombotiques. La génération de TNE par les neutrophiles, appelée NETose, peut être stimulée par de nombreux virus. Bien que leur fonction principale soit de piéger le virus, les TNE induites par le virus peuvent déclencher des réactions inflammatoires et immunologiques de manière incontrôlée, conduisant à une réponse inflammatoire systémique exagérée, similaire à l'hyperinflammation observée dans le MIS-C (9). On décrit également une suractivité des macrophages et des monocytes avec augmentation de la production des cytokines (interleukines, Tumor Necrosis Factor (TNF) et chémokines. Par ailleurs, l'auto-immunité peut aussi intervenir en plus de la dysrégulation de l'immunité cellulaire et humorale comme cela a été décrit dans les suites d'une infection déclenchant une maladie de Kawasaki. (9). La présence d'anticorps (Ac) notamment les immunoglobulines G dirigés contre le SARS-CoV2, la réponse immunitaire spécifique médiée par les lymphocytes T et l'apparition des symptômes après le sommet de l'infection aigue suggèrent que l'immunité acquise jouerait un rôle important en favorisant la pénétration du virus dans la cellule ou en déclenchant une réponse pro-inflammatoire médiée par des Ac ou les complexes immuns (10). Ces complexes immuns pourraient précipiter au niveau des vaisseaux et au niveau des tissus induisant une réaction inflammatoire importante. Une prédisposition génétique a également été évoquée devant la fréquence de cette maladie chez les afro-américains, les africains et les hispaniques. Cette hypothèse est controversée. Le spectre clinique dépend des organes et tissus atteints.

DIAGNOSTIC POSITIF

Le MIS-C peut survenir à tout âge pédiatrique mais classiquement il touche le grand enfant d'âge médian d'environ de 8-9 ans, le plus souvent entre 6 et 12 ans et sans comorbidité (11). Le patient consulte environ après 3 à 5 jours de fièvre persistante associée à un syndrome digestif (douleurs abdominales, vomissements et diarrhée), des myalgies, un méningisme, des signes cutanéomuqueux (éruption cutanée, chéilite, conjonctivite non exsudative, œdème des extrémités), et éventuellement une hypotension artérielle voire un état de choc. Un syndrome inflammatoire marqué (augmentation importante de la C reactive protéine (CRP), de la procalcitonine, de la ferritinémie) est associé.

Tous les organes peuvent être atteints :

L'atteinte cardiaque fait toute la gravité de la maladie. Elle concerne environ 80% des cas (9,12) Le choc cardiogénique peut inaugurer la présentation clinique (13). La fréquence d'un état de choc varie entre 32 à 72% (13). Dans les autres cas, une myocardite doit être systématiquement recherchée par échographie cardiaque. Les manifestations cliniques d'une

atteinte cardiaque sont une tachycardie persistante inexpliquée, un bruit de galop. Sur le plan biologique, on retrouve une élévation des enzymes cardiaques (troponines et pro Brain Natriuretic Protein : pro BNP) et à la radiographie du thorax, on retrouve une cardiomégalie. Un électrocardiogramme doit être fait à la recherche d'arythmie ou de troubles de la conduction. Une dilatation ou un anévrysme coronarien peut survenir à la phase aigüe ou lors du suivi du patient (14) Cette atteinte coronarienne est secondaire aux lésions endothéliales secondaire à l'inflammation. Dans la majorité des cas, il s'agit plus souvent de dilatation que d'anévrysme, de petite taille et d'évolution rapidement favorable (11). Selon L'American Heart Association (AHA), les patients souffrant de défaillance cardiaque avaient des taux élevés des cytokines pro-inflammatoires. Dans cette étude, un tiers des patients avaient une fraction d'éjection du ventricule gauche inférieure à 30% et avaient nécessité un support inotrope (15).

L'atteinte gastro-intestinale : La fréquence du syndrome digestif est variable selon les séries entre 60 à 100 % (12). Les signes digestifs sont à type de vomissements, diarrhée, douleurs abdominales ou colite. La douleur abdominale peut être très importante, pseudo chirurgicale. Des cas de patients atteints de MIS-C, opérés avec laparotomie blanche, ont été rapportés dans la littérature (16).

L'atteinte hépatique est généralement objectivée par une élévation des enzymes hépatiques (les Aspartate Amino Transférase (ASA) et Alanine Amino Transférase (ALA)) (17). Un cas d'hépatite fulminante chez une patiente âgée de 4 ans a été rapporté dans la littérature (18).

L'atteinte hématologique : la lymphopénie caractéristique de l'infection SARS-CoV-2 dont la pathogénie exacte n'est pas connue, est également caractéristique du MIS-C. L'hypothèse évoquée est l'apoptose lymphocytaire suite à l'entrée du virus dans la cellule ou la tempête cytokinique notamment le TNF (19). L'hypercoagulabilité est aussi silencieuse chez les patients atteints de MIS-C. Le taux des D-dimères est élevé. Un taux supérieur à 5 fois la normale justifierait un traitement par anti-coagulants (20).

L'atteinte rénale : sa fréquence varie entre 10 à 46% (21). Un bilan rénal doit être fait systématiquement à la recherche d'une insuffisance rénale aigüe.

L'atteinte neurologique : la fréquence des signes neurologiques varie entre 29 et 58%. Les céphalées sont fréquentes. La présence de troubles de la conscience peut être en rapport avec l'hypotension, le choc et l'hypoxie.

L'atteinte respiratoire : l'atteinte pulmonaire est moins fréquente chez les patients atteints de MIS-C par rapport à ceux qui sont en phase aigüe de l'infection SARS-CoV-2 (22)

EXAMENS COMPLEMENTAIRES

La liste des examens complémentaires à faire chez tout enfant suspect de MIS-C figure sur le tableau 2.

Tableau 2 : Examens complémentaires à faire devant une suspicion de multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C).

Examens complémentaires :
Hémogramme complet avec formule
Ionogramme sanguin, urée, créatinine
Fonction hépatique : ALAT, ASAT, albumine, bilirubine
Enzymes cardiaques : troponine et pro-BNP
Marqueurs d'inflammation : CRP, procalcitonine, VS, ferritine, triglycérides
Coagulation : taux de prothrombine, fibrinogène, D-dimères
Créatinine kinase, lactate déshydrogénase
Hémocultures
Sérologie du SARS-CoV-2
PCR SARS-CoV-2
Radiographie thoracique
Échographie cardiaque
Échographie abdominale ou tomodensitométrie en cas de symptômes
Électrocardiogramme

ALAT: alanine- aminotransférase, ASAT: aspartate- aminotransférase, pro-BNP : pro-brain natriuretic peptide, CRP: C reactive protein, VS: Vitesse de sédimentation, PCR : polymerase chain reaction

Le bilan biologique permet de mettre en évidence le syndrome inflammatoire et la défaillance d'organes. La fréquence des anomalies biologiques observées est variable selon les séries. On a retrouvé une lymphopénie dans 80 à 95% des cas, une thrombopénie dans 31 à 90% des cas, une C réactive protéine élevée dans 90 à 100% des cas, une vitesse de sédimentation élevée dans 75 à 80% des cas, une procalcitonine élevée dans 80 à 95% des cas, des D-dimères élevés dans 67 à 100% des cas, des enzymes cardiaques élevées (troponines entre 50 et 90% et pro BNP entre 73 et 90%) (4,12,23-25).

Une corrélation entre la sévérité du syndrome inflammatoire et la gravité de la présentation clinique a été rapportée. Les enfants ayant développé un état de choc avaient une CRP plus élevée, une hyperleucocytose plus importante et un taux de lymphocytes plus bas que les enfants sans état de choc (23). Le bilan inflammatoire permet également de distinguer entre un MIS-C et une infection au SARS-CoV-2 en cas de doute. Un ratio neutrophiles/lymphocytes (NLR) supérieur à 5 avec une CRP supérieure à 100 mg/l et une thrombopénie inférieure à $150 \times 10^3 / \mu\text{l}$ dans les premières 48 heures d'admissions seraient en faveur du diagnostic de MIS-C (11). L'infection à SARS-CoV-2 a été confirmée par real time polmerase chain reaction (RT-PCR) ou la sérologie dans 70% des cas (12). Feldstein et al. (11) ont rapporté une large série de 539 patients atteints de MIS-C. Parmi eux, 52% avaient une RT-PCR SARS-CoV-2 positive et 45% avaient une sérologie positive et 31% avaient à la fois une RT-PCR et une sérologie positives.

La radiographie thoracique est faite à la recherche d'anomalies pulmonaires, un épanchement pleural ou une cardiomégalie. L'échographie cardiaque est l'examen de référence pour évaluer la fonction systolique et diastolique bi-ventriculaire, pour rechercher une dilatation ou un anévrysme des artères coronaires (Z-score en se basant sur la classification utilisée dans la MK, un Z-score > à 10 indique la présence d'un anévrysme géant), une fuite valvulaire, un épanchement péricardique. La fréquence de

l'anévrisme coronarien est de 13,4%. La présence d'une atteinte cardiaque permet de distinguer le MIS-C des cas d'infection aiguë à SARS-CoV-2 (11,26).

DIGNOSTIC DIFFERENTIEL

La Maladie de Kawasaki (MK) : le MIS-C présente plusieurs similitudes avec la MK ce qui a conduit à adopter une stratégie thérapeutique à base d'immuno-modulateurs, inspirée de celle adoptée dans la MK. Tous les 2 sont des syndromes hyper-inflammatoires déclenchés par une infection et peuvent réaliser des présentations cliniques allant d'un épisode de fièvre prolongée à une complication à type d'état de choc. Une revue de la littérature montre que presque le tiers des cas rapportés répondent à tous les critères de la MK (12,15,23). Sur le plan épidémiologique, la MK touche plutôt l'enfant de moins de 5ans et plus d'origine asiatique (27), alors que le MIS-C atteint l'enfant plus âgés et touche plus l'enfant d'origine afro-caribéenne. Les symptômes gastro-intestinaux, neurologiques et rénaux sont moins fréquemment retrouvés dans la MK. L'atteinte cardiaque grave à type de myocardite ou dysfonctionnement du ventricule gauche est également plus fréquente en cas de MIS-C (28). D'autres diagnostics différentiels se posent : Le Toxic Choc Syndrome Staphylococcique ou streptococcique (TCSS), les infections virales : fièvre éruptive, entérovirus, adénovirus parvovirus, rougeole, les myocardites virales : (le Parvovirus, l'Adénovirus, le virus de la grippe, l'échovirus, le virus Coxsackie, le virus d'Ebstein-Barr, et le cytomégalovirus) (29) et les péricardites virales essentiellement à Entérovirus. Le bilan infectieux chez tout patient suspect de MIS-C permet d'éliminer les diagnostics différentiels.

PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

Selon les recommandations de l'American College of Rheumatology (30), les enfants atteints de MIS-C avec une présentation clinique pouvant mettre en jeu le pronostic vital, nécessitent d'abord d'être stabilisés sur le plan respiratoire (ventilation non invasive ou invasive) et sur le plan hémodynamique (drogues vasoactives) et bénéficient également de la mise précoce sous traitement immuno-modulateur. Il est recommandé d'administrer les immunoglobulines avant de réunir tous les critères diagnostiques dans ces cas sévères. Les immunoglobulines par voie intraveineuse (IGIV) doivent être administrées de première intention à la dose de 2 grammes par kilogramme de poids idéal, en une seule dose ou divisée sur 2 jours. L'association corticoïdes avec les IGIV a montré une récupération plus rapide de la fonction cardiaque versus IGIV seules (15). La dose des corticoïdes varie selon la gravité de la présentation clinique. Les patients nécessitant le recours aux drogues vasoactives, pourraient bénéficier de forte dose de méthylprednisolone de 10-30mg/kg en une seule ou trois doses, relayés par une dose modérée de 2mg/kg/ jour par voie intraveineuse jusqu'à apyrexie puis par voie orale. Chez les patients dont le pronostic vital n'est pas mis en jeu, la dose de 1à2 mg/kg/jour est recommandée. En cas d'échec des IGIV et des corticoïdes avec persistance

du syndrome inflammatoire et d'une défaillance multiviscérale, le traitement par Anakinra (Kineret®) ou Tocilizumab (Actemra®) peut être proposé. En plus du traitement immunomodulateur, il est recommandé d'associer l'aspirine à la dose anti-agrégante plaquettaire (3à5mg/kg/jours) et une anticoagulation par les héparines à bas poids moléculaire à dose préventive si présence d'un terrain d'hypercoagulabilité (20). La dose recommandée de l'énoxaparine est curative en cas de thrombose ou fraction d'éjection du VG inférieure à 35% (30).

CONCLUSION

Le MIS-C est une maladie nouvelle et émergente post infectieuse, liée à l'infection au SARS-CoV-2, touchant l'enfant et pouvant mettre en jeu son pronostic vital. Sa physiopathologie est non encore parfaitement élucidée. La prise en charge du MIS-C est multidisciplinaire et nécessite une collaboration entre pédiatres, cardiologues pédiatres, réanimateurs pédiatres et rhumatologues pédiatres. Le traitement repose sur les immuno-modulateurs et le pronostic est globalement favorable.

REFERENCES

- [1] Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 2020 Apr 14;10.1111/apa.15270.
- [2] Castagnoli R, Votto M, Licari A, Brambilla I, Bruno R, Perlina S, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection in Children and Adolescents: A Systematic Review. *JAMA Pediatr*. 2020 Sep 1;174(9):882-9.
- [3] Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *The Lancet*. 2020 May;395(10237):1607-8.
- [4] Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, Rosenthal EM, Muse A, Rowlands J, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State. *N Engl J Med*. 2020 Jul 23;383(4):347-58.
- [5] Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS) - guidance for clinicians [Internet]. RCPCH. [cited 2021 Aug 26]. Available from: <https://www.rcpch.ac.uk/resources/paediatric-multisystem-inflammatory-syndrome-temporally-associated-covid-19-pims-guidance>
- [6] Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19 [Internet]. [cited 2021 Aug 26]. Available from: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>
- [7] CDC. Multisystem Inflammatory Syndrome (MIS) [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [cited 2021 Aug 26]. Available from: <https://www.cdc.gov/mis/hcp/index.html>

- [8] COVID-19 in children: Heterogeneity within the disease and hypothetical pathogenesis. *Asian Pac J Allergy Immunol* [Internet]. 2020 [cited 2021 Aug 25]; Available from: <http://apjai-journal.org/wp-content/uploads/2020/09/4.pdf>
- [9] Jiang L, Tang K, Levin M, Irfan O, Morris SK, Wilson K, et al. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents. *Lancet Infect Dis*. 2020 Nov;20(11):e276–88.
- [10] Consiglio CR, Cotugno N, Sardh F, Pou C, Amodio D, Rodriguez L, et al. The Immunology of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children with COVID-19. *Cell*. 2020 Nov;183(4):968–981.e7.
- [11] Feldstein LR, Tenforde MW, Friedman KG, Newhams M, Rose EB, Dapul H, et al. Characteristics and Outcomes of US Children and Adolescents With Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Compared With Severe Acute COVID-19. *JAMA*. 2021 Mar 16;325(11):1074–87.
- [12] Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N Engl J Med*. 2020 Jul 23;383(4):334–46.
- [13] Grimaud M, Starck J, Levy M, Marais C, Chareyre J, Khraiche D, et al. Acute myocarditis and multisystem inflammatory emerging disease following SARS-CoV-2 infection in critically ill children. *Ann Intensive Care*. 2020 Dec;10(1):69.
- [14] 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 Jun 3;369:m2094.
- [15] 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 Aug 4;142(5):429–36.
- [16] Lishman J, Kohler C, de Vos C, van der Zalm MM, Itana J, Redfern A, et al. Acute Appendicitis in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children With COVID-19. *Pediatr Infect Dis J*. 2020 Dec;39(12):e472–3.
- [17] Cantor A, Miller J, Zachariah P, DaSilva B, Margolis K, Martinez M. Acute Hepatitis Is a Prominent Presentation of the Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: A Single-Center Report. *Hepatology*. 2020 Nov;72(5):1522–7.
- [18] Borgi A, Ayari A, Hajji A, Louati A, Bouziri A, Menif K, et al. Reactivation of Human Herpes Virus 6 and Acute Liver Failure in Multisystem Inflammatory Syndrome. *Indian J Pediatr*. 2021 Sep;88(9):953–953.
- [19] Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastiris E, Sergentanis TN, Politou M, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol*. 2020 Jul;95(7):834–47.
- [20] Goldenberg NA, Sochet A, Albisetti M, Biss T, Bonduel M, Jaffray J, et al. Consensus-based clinical recommendations and research priorities for anticoagulant thromboprophylaxis in children hospitalized for COVID-19-related illness. *J Thromb Haemost*. 2020 Nov;18(11):3099–105.
- [21] Sethi SK, Rana A, Adnani H, McCulloch M, Alhasan K, Sultana A, et al. Kidney involvement in multisystem inflammatory syndrome in children: a pediatric nephrologist's perspective. *Clin Kidney J*. 2021 Sep;14(9):2000–11.
- [22] Farooq A, Alam F, Saeed A, Butt F, Khaliq MA, Malik A, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children and Adolescents (MIS-C) under the Setting of COVID-19: A Review of Clinical Presentation, Workup and Management. *Infect Dis Res Treat*. 2021 Jan;14:117863372110266.
- [23] 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 Jul 21;324(3):259–69.
- [24] 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 Lond Engl*. 2020 Jun 6;395(10239):1771–8.
- [25] 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. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Aug 14;69(32):1074–80.
- [26] Ahmed M, Advani S, Moreira A, Zoretic S, Martinez J, Chorath K, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review. *EClinicalMedicine*. 2020 Sep;26:100527.
- [27] 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 Apr 25;135(17):e927–99.
- [28] Nakra N, Blumberg D, 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 Jul 1;7(7):69.
- [29] Schultz JC, Hilliard AA, Cooper LT, Rihal CS. Diagnosis and treatment of viral myocarditis. *Mayo Clin Proc*. 2009 Nov;84(11):1001–9.
- [30] 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 2. *Arthritis Rheumatol* [Internet]. 2021 Apr [cited 2021 Aug 25];73(4). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.41616>