

SARS-CoV-2 Enfeksiyonu ile İlişkili Yetişkinlerde Multisistemik İnflamatuar Sendrom (MIS-A); Literatür İncelemesi

Adult Multisystem Inflammatory Syndrome (MIS-A) Associated with SARS-CoV-2 Infection; Literature Review

Duygu İlke Yıldırım¹

¹Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

Yazışma Adresi: Duygu İlke Yıldırım, Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Konya, Türkiye
e-posta: azrailla@hotmail.com

Geliş Tarihi/Received: 23 Kasım 2021
Kabul Tarihi/Accepted: 2 Şubat 2022

Öz

SARS-CoV-2'nin tanımlanmasından bu yana COVID-19 hastalığı sonrası çocuklarda ortaya çıkan ve Kawasaki hastalığını taklit eden multisistem inflammatuar bir sendrom (MIS-C) İngiltere'de Nisan 2020'de bildirilir iken, yetişkinlerde ortaya çıkan COVID-19 ile ilişkili multisistem inflammatuar sendrom (MIS-A) Haziran 2020'de bildirilmiştir. MIS-A hastalarının literatürde 50 yaşına kadar olduğu bildirilmiş olup MIS-C ile karşılaştırıldığında altta yatan bazı sağlık koşullarına sahip olma ve yakın dönemde tanımlanabilir bir solunum yolu hastalığı geçirmiş olma olasılığı daha yüksektir. Diğer yandan MIS-A hastaları ile MIS-C hastaları örtüşen birçok klinik özelliğe sahiptir fakat MIS-A'da kardiyak disfonksiyonun ciddiyeti, tromboz insidansı ve MIS-A mortalitesi daha yüksek olabilir. MIS-C/A'da nötrofil, lenfopeni ve trombositopeninin yaygın olarak bulunduğu açık olmakla beraber bu özellikler troponin ve BNP/NT-proBNP'deki yükselmelerle birlikte hastalık aktivitesinin ölçüleri olarak kabul edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Multisistem inflammatuar sendrom, çocuk, yetişkin, MIS-C, MIS-A, COVID-19

Abstract

Since the identification of SARS-CoV-2, a multisystem inflammatory syndrome (MIS-C) that appears in children after COVID-19 disease and mimics Kawasaki disease was reported in the UK in April 2020, while it is associated with Covid-19 in adults. Multisystem inflammatory syndrome (MIS-A) was reported in June 2020. MIS-A patients have been reported to be up to 50 years of age in the literature and are more likely to have some underlying health condition and have recently had an identifiable respiratory disease compared to MIS-C. On the other hand, MIS-A patients and MIS-C patients have many overlapping clinical features, but the severity of cardiac dysfunction, incidence of thrombosis, and MIS-A mortality may be higher in MIS-A. While it is clear that neutrophilia, lymphopenia, and thrombocytopenia are common in MIS-C/A, these features, together with elevations in troponin and BNP/NT-proBNP, have been considered measures of disease activity.

Key words: Multisystem inflammatory syndrome, child, adult, MIS-C, MIS-A, COVID-19

Atıf yapmak için: Yıldırım Dİ. SARS-CoV-2 Enfeksiyonu ile İlişkili Yetişkinlerde Multisistemik İnflamatuar Sendrom (MIS-A); Literatür İncelemesi. Selçuk Med J 2022;38(3): 156-164

Açıklama: Yazar bu makalede bahsedilen herhangi bir ürün, aygıt veya ilaç ile ilgili maddi çıkar ilişkisine sahip değildir. Araştırma, herhangi bir dış organizasyon tarafından desteklenmedi. Yazar çalışmanın birincil verilerine tam erişim izni vermek ve derginin talep ettiği takdirde verileri incelemesine izin vermeyi kabul etmektedir.



"This article is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) (CC BY-NC 4.0)"

GİRİŞ

İnsan koronavirüsleri ilk olarak 1960'larda keşfedilmiş olup ismini bulaştırmaları rol oynayan yüzeylerinde bulunan başak proteinlerinin taç benzeri yapısından almaktadır (1). Tüm insan koronavirüsleri hayvan kökenlerine kadar izlendiğinde; HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 ve HCoV-HKU1'in "soğuk algınlığına" benzer hafif solunum semptomlarına neden olduğu bilinmektedir (2). Yeni bir koronavirüs olan SARS-CoV-2 Aralık 2019'da ortaya çıkarak, ilk olarak Çin'in Wuhan kentinde salgına neden oldu (3). Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezlerine (CDC) göre, virüsün bulaşması yakın ve zamana bağlı bir şekilde doğrudan temas veya solunum damlacıkları yolu ile gerçekleşmektedir. Bulaşın olması genellikle 15 dakika veya daha uzun süre boyunca 1.82 metre içinde yakın temas gerektirir (4). Dünya çapında vaka sayısı 13 Nisan 2021 tarihi itibarı ile 2,961,931 ölümlü 136 milyonu aşmıştır (5). Tüm dünyada görülen bu hastalığı Dünya Sağlık Örgütü 11 Mart 2020 tarihinde pandemi olarak ilan etti (6).

SARS-CoV-2'nin tanımlanmasından bu yana COVID-19 hastalığı sonrası çocuklarda ortaya çıkan ve Kawasaki hastalığını taklit eden multisistem inflamatuvar bir sendrom (MIS-C) İngiltere'de Nisan 2020'de bildirilir iken, yetişkinlerde ortaya çıkan COVID-19 ile ilişkili multisistem inflamatuvar sendrom (MIS-A) Haziran 2020'de bildirilmiştir. Etyolojide rol alan faktörler hala iyi tanımlanmamış olsa da adaptif bağışıklığın sorumlu olduğu düşünülmektedir (7). MIS-C'li çocukların halihazırda veya yakın zamanda hastalığa maruz kalma öyküleri mevcuttur. Bildirilen semptomlar arasında ateş veya titreme, gastrointestinal semptomlar, taşikardi, konjonktivit ve göreceli olarak ciddi solunum hastalığı ile mukozal değişiklikler yer alır. Bu hastaların büyük bir çoğunluğu, yoğun bakım ünitesi düzeyinde bakım gerektiren şok ve kardiyak disfonksiyon geliştirir (8). Klinik özellikler çoğunlukla farklılıklar göstermekle birlikte ateş MIS-A sendromunun ana bulgusudur. Çoğunlukla şok, kardiyak disfonksiyon, gastrointestinal sistemle ilgili şikayetler (karın ağrısı, bulantı, kusma) ve ferritin, D-dimer, C-reaktif protein, IL-6 dahil olmak üzere yüksek inflamatuvar belirteçler görülen diğer bulgulardır (9).

MIS-A'nın Temel, Demografik, Klinik ve Tanısal Özellikleri

MIS-C tanımlandıktan sonra, yetişkinlerde benzer bir form olan MIS-A, ayrı bir klinik tablo olarak tanımlanmıştır (10-12). MIS-A; ≥ 21 yaşında

bir kişide, laboratuvar kanıtı ile tanımlanmış olan mevcut veya 12 hafta içinde geçirilmiş SARS-CoV-2 enfeksiyonu varlığı, şiddetli ekstrapulmoner organ disfonksiyonu (tromboz dahil), laboratuvar olarak kanıtlanmış hiperinflamasyon, ciddi solunum yolu hastalığının yokluğu ile karakterize hastaneye yatış gerektiren ciddi bir hastalık olarak kabul edilmiştir (10). MIS-A hastalarının literatürde 50 yaşına kadar olduğu bildirilmiş olup MIS-C ile karşılaştırıldığında altta yatan bazı sağlık koşullarına sahip olma ve yakın dönemde tanımlanabilir bir solunum yolu hastalığı geçirmiş olma olasılığı daha yüksektir. Diğer yandan MIS-A hastaları ile MIS-C hastaları örtüşen birçok klinik özelliğe sahiptir fakat MIS-A'da kardiyak disfonksiyonun ciddiyeti, tromboz insidansı ve MIS-A mortalitesi daha yüksek olabilir (10).

SARS-CoV-2'nin Patofizyolojisi

Akut COVID-19; çoklu organ yetmezliğini ve hızlı klinik bozulmayı tetikleyerek, hem lokal hem sistemik bir sitokin fırtınası ve akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) ile karakterize şiddetli bir tablo gösterebilir. Hem ARDS'li ciddi birincil COVID-19 hem de MIS-C/A hiperinflamasyon ve sitokin salınımı ile karakterize edilirken, kayda değer bazı patolojik farklılıklar da kaydedilmiştir. SARS-CoV-2 enfeksiyonuna karşı insan bağışıklık tepkisini tam olarak karakterize etmeye yönelik agresif çabaların şimdiye kadar bildirilmiş olanları aşağıda özetlenmiş olup bu konak ve patojen ilişkisi hakkında öğrenilecek hala çok fazla şey vardır (13).

COVID-19

Bir Betacoronavirüs olan SARS-CoV-2; zarflı, tek sarmallı, pozitif duyarlı bir RNA virüsüdür (14). Yüzeyindeki S (sivri uçlu) gliko-protein, anjiyotensin dönüştürücü enzim 2'ye (ACE-2) bağlanır, akciğerlerdeki vasküler endotel hücrelerinde ve diğer birçok organda bulunan yüksek oranda ekspres edilen bir transmembran protein viral girişe izin verir (15,16). Bu durumun sonucunda baskın bir sitokin salınımı ve monosit aktivasyonu ile doğuştan gelen immün yanıtın aktivasyonu tetiklenir (17). Lokal ve periferik monositler, proinflamatuvar sitokinlerin artan sekresyonu yoluyla şiddetli COVID-19 sırasında oluşan sitokin fırtınasından sorumlu gibi görünmektedir (14,18).

COVID-19 hastalarında nötralize edici antikor yanıtları saptanmış olup SARS-CoV-2 antikorseviyeleri ile hastalık şiddeti arasındaki ilişki hala tartışmalıdır (19-22). SARS-CoV-2 S proteini IgM ve IgG seviyeleri şiddetli ve iyileşmiş COVID-19 hastalarında daha yüksektir ve semptomların başlangıcından bu yana

geçen süre ile orantılı olup bu durum güçlü bir SARS-CoV-2 spesifik humoral yanıtı yansıtır (22). SARS-CoV-2 IgG ve IgM antikorları asemptomatik SARS-CoV-2 pozitif bireylerde COVID-19 hastalarına kıyasla daha düşük seviyelerde bulunmuştur (23). COVID-19'u takiben uzun süreli koruyucu nötralize edici antikor bağışıklığının oluşup oluşmadığı henüz netlik kazanmamıştır (23,24).

COVID-19 hastalarında, sağlıklı donörlere ve iyileşmiş COVID-19 hastalarına kıyasla şiddetli COVID-19 hastalarında B hücre plazmablastları genişlemiştir (21,25). Genişletilmiş plazmablastlar ekstra foliküler B hücresi aktivasyonunu yansıtabilir ve bu uyumsuz inflamatuvar yanıt, doku hasarını artırabilen immün aracılı hasardan sorumlu olabilir (21,26).

Lenfopeni, SARS-CoV-2 enfeksiyonunun ciddiyeti ve mortalitesi ile ilişkilidir; bu lenfopeni, hem CD4 + hem de CD8 + T hücre alt gruplarındaki azalmaların bir sonucudur (27). Bu azalmaların etiolojisi belirsizliğini koruyor ve Orta Doğu Solunum Sendromu koronavirüsünde (MERS-CoV) olduğu gibi T hücrelerinin doğrudan viral enfeksiyonu veya inflamatuvar ortamın etkileriyle veya son organlarda T hücrelerinin sekestrasyonu ile ilişkili olabilir (17,27,28). T hücreleri muhtemelen SARS-CoV-2 enfeksiyon kontrolü için temeldir ve akut SARS-CoV-2'ye özgü T hücreleri yüksek düzeyde aktive olmuş sitotoksik fenotip sergilemiştir (29). T hücre bağışıklığının indüksiyonu etkili virüs kontrolü için gerekliyken, düzensiz T hücre yanıtları birincil COVID-19'da hiperinflamasyona katkıda bulunabilir. Kritik hastalığı olan COVID-19 hastalarında, önemli ölçüde ex vivo inflamatuvar sitokin üretimi yapabilen belirli CD4 + T hücrelerinin artan frekansları tanımlanmıştır (30). Bu alt küme daha önce inflamatuvar hastalıklarda ve sepsiste kötü sonuçlarla ilişkilendirilmiştir (31). Şiddetli COVID-19 vakalarında, regülatör T hücrelerinin azaltılmış sıklığı da tanımlanmıştır, bu da hiperinflamasyonu şiddetlendirebilir (27,32).

MIS-C

MIS-C'de hiperenflamasyona yol açan moleküler mekanizmalar bu aşamada büyük ölçüde bilinmemektedir ve fenotipik karakterizasyonlarla sınırlıdır. MIS-A'da henüz benzer çalışmalar rapor edilmemiştir. MIS-C sırasında bağışıklık tepkisinin profilini çıkarmaya odaklanan son çalışmalar bazı potansiyel mekanizmaları aydınlatmış olup incelenen hasta sayısı hala azdır ve bu şiddetli inflamatuvar bozukluğa yol açan immünopatoloji keşfedilmeyi beklemektedir.

MIS-C hastalarının çoğu pozitif anti-S IgG'ye sahiptir ve bu seviyeler şiddetli COVID-19'dan sağ kurtulan yetişkin bireylerle karşılaştırılabilir, bu da MIS-C'nin güçlü bir bağışıklık tepkisi ile ilişkili olduğunu düşündürür (28,33,34). Bu gözlem doğrultusunda ve şiddetli COVID-19'un aksine MIS-C; düşük ve hatta negatif viral yüklerin yanı sıra düşük veya anti-S IgM yokluğu ile karakterize edilir ve bu da postenfeksiyöz bir fenomen fikrini destekler (34,35).

Ayrıca immünomodülasyona mükemmel yanıt, MIS-C'nin doğrudan virüsten ziyade enfeksiyon sonrası immün düzensizlik tarafından yönlendirildiğini ileri sürer.

İlginç bir şekilde, anti-S IgG nötralize edici aktivite karşılaştırıldığında; MIS-C hastaları, COVID-19 ARDS'li yetişkin hastalara ve iyileşen plazma donörlerine kıyasla azalmış aktivite sergiler iken, COVID-19'lu diğer çocuklara kıyasla artmış aktivite sergilemiştir (28,33,34). Bu bulgular, MIS-C pediatrik immün yanıtında anormal bir nötralize edici aktivite olduğunu düşündürmektedir.

MIS-C hastalarındaki lenfopeninin, CD4+ ve CD8+ T lenfositleri ve NK hücrelerinin sayısının azalmasına bağlı olduğu gösterilmiştir (36,37). MIS-C hastalarının immüno-profillemesi, belirgin T hücresi aktivasyonunu ve çarpık T hücresi alt kümelerini ortaya çıkarmıştır (28,36,37). MIS-C'de T hücreleri daha aktif görünürken, monositler, dendritik hücreler ve B hücreleri gibi antijen sunan hücreler daha düşük aktivasyon belirteçlerine sahiptir, bu da antijen sunumunda olası bir eksikliği düşündürür (38).

MIS-C hastalarında saptanabilen birkaç element, daha yüksek çözünür kompleman bileşenleri C5b-9'a eğilim dahil olmak üzere bir endotel disfonksiyonu ve mikroanjyopatiyi düşündürür (35). Bu bulgu, kan yaymalarında daha yüksek sitokin seviyeleri ve daha yüksek ekinosit ve çapak hücresi sıklığı ile koreledir; bu durum, COVID-19 ARDS hastalarında olduğu gibi endotelial disfonksiyonun inflamasyonun sürmesine katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir (35).

MIS C/A için Ayırıcı Tanılar

Ortaya çıkan kanıtlar, MIS-C hastalarının sunum sırasındaki ana özelliklerine göre farklı kümelere ayrılabilirliğini düşündürmektedir. MIS-C'nin en sık karşımıza çıkan bir formu; neredeyse evrensel olarak kardiyak ve gastrointestinal sistemler dahil olmak üzere daha fazla organ sisteminin de dahil olduğu ve daha yüksek oranda şokun, lenfopeninin ve miyokarditi gösteren yüksek kardiyak biyobelirteçlerin olduğu adölesanlarda görülen bir tablo şeklindedir (9). MIS-C geliştiren çocukların ilk raporlarından bu yana,

hastalığın iyi bilinen çocukluk hastalığı olan Kawasaki Hastalığı'nın (KH) bazı klasik semptomlarıyla ortaya çıktığı açıktır (9,39-41). Ayrıca yetişkinlerde KH normalde çok nadir görülmesine rağmen, MIS-A'lı hastaların da benzer özelliklere sahip olduğu bildirilmiştir (10).

Kawasaki Hastalığı

İlk tanınmasından itibaren, MIS-C ve KH arasındaki benzerliklerin (Tablo 1), özellikle şiddetli Kawasaki Şokunun (KŞ) gözden geçirilmesi imkansız olmuştur. KH tanısı, başka yerlerde tanımlandığı gibi klinik bulgulara ve laboratuvar kriterlerine dayanır (42,43). KH ve KŞ'ye benzer şekilde, MIS-C/A'nın spesifik bir tanı testi yoktur. Bu nedenle, MIS-C ve KH/KŞ arasındaki başlıca ayırt edici semptomların vurgulanması, MIS-C/A'nın klinik vaka tanımının anlaşılmasını zenginleştirebilir.

MIS-C hastalarının sunumunda gastrointestinal semptomlar baskın olma eğilimindeyken, geleneksel KH veya KŞ durumunda (yani SARS-CoV-2 ile ilişkili olmayan vakalarda) abdominal ağrı, kusma ve ishal nadirdir (44). MIS-C ve KH arasındaki diğer farklılıklar da ortaya çıkmaya başlamıştır. MIS-C'li hastalar ortalama olarak KH hastalarından daha yaşlıdır (ortalama yaş 8-9 yıl ve 2-3 yıl). Obezite, KH'nda belirtilmeyen MIS-C'ye yatkınlık yaratan alta yatan bir tıbbi durum olabilir (9,40,41). MIS-C için mevcut vaka tanımlarını karşılayabilen sadece bir günlük ateşle başvuran çocuklar, 5 günlük ateş gerektiren tam KH kriterlerini hiçbir zaman karşılamayabilir. Minör laboratuvar kriterleri dahil olmak üzere eksik KH formları tanı durumunu daha da karmaşık hale getirir, ancak artan kanıtlar MIS-C'de daha yüksek C reaktif protein ve diğer inflamatuvar belirteçler (ferritin ve D-dimer) ile, daha fazla anemi, lenfopeni

ve trombositopeni durumlarının görüldüğünü göstermektedir (9,39-41,45).

Geleneksel KH hastalarında tipik olarak iskemi olmaksızın miyokardiyal ödem ve kardiyomiyosit nekrozu vardır (42,45). Bu nedenle, KH'nda ki troponin seviyeleri çok yüksek değildir. Aksine, MIS-C'nin kardiyak tutulumu sıklıkla yüksek troponin seviyelerine ve yüksek kardiyak disfonksiyon frekansları ile birlikte yüksek beyin natriüretik proteini (BNP) veya N Terminal-pro BNP'ye (NT-proBNP) yol açar (41,45-48). MIS-C hastalarında ayrıca sıklıkla miyokardit ile uyumlu elektrokardiyogram değişiklikleri olur (42,48). Yoğun bakım gerektiren, solunum desteği ihtiyacı olan ve şok ile başvuran MIS-C hastalarına kıyasla şok ile başvuran KH'nın sıklığı oldukça düşüktür, %5 civarındadır (45-48). MIS-C vakaları, KH'nın bir özelliği olan koroner arter dilatasyonunu içerebilir, ancak bu vakaların az bir kısmında görünmektedir (9,39-41,45). Uzun vadeli sonuçlar henüz mevcut olmadığından, MIS-C hastalarının uzun vadeli koroner sekel riskinin olup olmadığı açık değildir, ancak miyokardit tanısı olan hastaların çoğu ilk ayaktan takiplerinde başlangıca dönmüş görünmektedir (49,50).

MIS-C/MIS-A ile İlgili Diğer Görüşler

MIS-C/A'nın sunumu diğer birçok koşul ile de örtüşerek ayırt edici demografik, klinik, laboratuvar ve görüntüleme özelliklerinin tanınmasını hayati hale getirir. Geniş bir yelpazede enfeksiyöz, inflamatuvar ve alerjik/reaktif etiyolojiler mutlaka düşünülmelidir. Yönetim önemli ölçüde değişebileceğinden, MIS-C/A'yı alternatif tanılardan ayırt etmek oldukça önemlidir. Maruziyet geçmişine dayalı yüksek klinik şüphenin eşlik ettiği kapsamlı bir öykü, fizik muayene ve laboratuvar incelemesi bir dereceye kadar klinik kesinlik sağlayabilir.

MIS-C/MIS-A mukokutanöz semptom kompleksleri, özellikle stafilokok ve streptokok toksik şok sendromu (TSS) ile ortak özellikler gösterir. Ateş ve şok her iki sendromun da baskın özellikleridir. Hem stafilokok hem de streptokok TSS'si döküntü ile ortaya çıkabilirken, konjonktivit TSS'de daha sık görülür. Gastrointestinal semptomlar MIS-C/A'nın baskın özellikleridir ve hipotansiyonun izlediği aşırı prodromal diyare ise stafilokok TSS'sinde daha sıklıkla görülmektedir. Kardiyak disfonksiyon ise; MIS-C/A'da görülür iken TSS'de görülmemektedir (9,46,47,51,52). MIS-C/A'nın ek semptomları olan baş ağrısı ve solunum semptomları ise TSS'de daha az olasılıkla görülmektedir (9,47,53).

MIS-C/A ile ilişkili döküntü "polimorfiktir"

Table 1. MIS-C ve KH'nın karşılaştırılması

Özellikler	MIS-C	KH
Yaş (ortalama)	8,5 yıl	3 yıl
Ateş	+++	+++
Döküntü	++	+++
Konjonktivit	++	++
Oromukozal değişiklik	++	++
Ekstremitte değişimi	+/-	+
Servikal LAP	+/-	+
Koroner dilatasyon	+	++
Kardiyak disfonksiyon	++	-
GI semptomlar	+++	+
Şok/Hipotansiyon	++	+/-
Ölüm	%2	%0,17

MIS-C: Çocuklarda multisistem inflamatuvar sendrom; KH: Kawasaki Hastalığı; LAP: Lenfadenopati.

(39). Bu nedenle ateş, döküntü ve mukokutanöz özellikler ile başvuran diğer antiteler düşünülmelidir. Staphylococcal Haşlanmış Deri Sendromu (SSSS), kızıl hastalığı ve diğer A Grubu beta-hemolitik streptokok enfeksiyonları dahil olmak üzere diğer stafilocok ve streptokok sendromları ise ayırt edici özelliklere sahiptir. SSSS ve diğer stafilocokal eksfoliyatif toksin sendromları, akut faz sırasında deskuamasyon ile Nikolsky'nin ayırt edici işaretini gösterebilir. Kızıl ile ilişkili döküntü; tipik olarak Pastia işaretiyle birlikte papüler eritrodermadır ("zımpara kağıdı döküntüsü"). MIS-C/A ve KH'de görüldüğü gibi streptokok enfeksiyonları çilek dilini gösterebilirken, dudaklar genellikle normaldir ve orofarenks tonsiller eksüda ve palatal peteşi gösterir.

Yaygın viral enfeksiyonlar, MIS-C/A'nın bazı özelliklerini taklit edebilir, ancak tam bir uyum bulmak nadirdir. Ateş, hem viral enfeksiyonların hem de MIS-C/A'nın ortak bir belirtisidir. Ekzantemler, örneğin enterovirüs, adenovirüs, parvovirüs ve kızamıkta ve ayrıca MIS-C/A'da sıklıkla gözlenir. Konjonktival enfeksiyon kızamık, adenovirüs, hantavirüs ve kızamıkçıkta görülebilir (54). MIS-C/A'lı hastaların çoğunda bulunan gastrointestinal semptomlar, aynı zamanda adenovirüs, enterovirüs, rotavirüs ve Norwalk virüsü ile de ilişkilidir, ancak MIS-C/A'daki karın ağrısı, akut apandisit benzer bir şiddete sahiptir (45).

MIS-C/A vakalarının çoğunda kardiyak disfonksiyon bildirilmiştir (10,44-46,48). Kalp yetmezliğine yol açan miyokardit; parvovirus, adenovirus, HIV, influenza, echovirus, coxsackieviruses, EBV ve CMV gibi birçok virüsle ilişkili olabilir (55). Bu durumlarda, kardiyak miyositlere yönelik doğrudan viral toksisite patolojik sürecin bir parçasıdır, ancak bunun MIS-C/A'da doğru olup olmadığı henüz bilinmemektedir. MIS-C/A ile ilişkili kardiyak disfonksiyonun, vakaların çoğunda normal fonksiyona geri dönüşle birlikte geçici bir durum olması daha olası görünmektedir (45).

MIS-C/A'nın bazı kutanöz ve sistemik belirtileri, Stevens-Johnson sendromu (SJS), toksik epidermal nekroliz (TEN) ve eozinofili ve sistemik semptomlarla (DRESS) ilaç reaksiyonu gibi hastalıklarla da örtüşmektedir, ayrıca ilaca bağlı aşırı duyarlılık sendromu (DIHS) olarak da adlandırılır (56,57). Bu varlıklara çeşitli ilaçlar ve daha az yaygın olarak bulaşıcı ajanlar neden olabilir. MIS-C/A'da olduğu gibi mukokutanöz tutulum ve ateş sıktır, ancak cilt tutulumu SJS ve TEN'de çok daha belirgindir ve Nikolsky'nin işareti sıklıkla mevcuttur. Şok ile birlikte MIS-C/A'yı tanımlayan çoklu organ tutulumu, özellikle

DRESS'te her birinde görülebilir. Genel olarak, bu antiteler dikkatli bir öykü ile ve gerekirse deri biyopsisi ile ayırt edilebilir (56,57).

Aşı Sonrası MIS-C/MIS-A

Brighton ve ark. tarafından 2017 yılında yapılan sistematik bir incelemede KH takibine ilişkin 27 gözlemsel çalışma ve vaka raporları belirlenmiştir. Bunlar; difteri-tetanoz-boğmaca (DTP) içeren aşılarda, Haemophilus influenzae tip b (Hib) konjuge aşısı, grip aşısı, hepatit B aşısı, 4 bileşenli meningokok serogrup B (4CMenB) aşısı, kızamık-kabakulak-kızamıkçık dahil olmak üzere bir dizi aşı (MMR)/MMR-varisella aşıları, pnömokok konjuge aşısı (PCV), rotavirüs aşısı (RV), sarı humma aşısı ve Japon ensefaliti aşısıdır. İnceleme, yukarıdaki bağışıklamalardan herhangi birinin ardından KH riskinde artış olduğuna dair kanıt bulamadı (58).

Popülasyona dayalı çalışmalar, KH (Kawasaki Hastalığı) ve PCV aşılarda arasındaki ilişkileri değerlendirmiştir. Erken bir çalışma, 7-değerli PCV (PCV7) ve KH arasında bir ilişki bulamamıştır⁵⁹. Bir 2013 Aşı Güvenliği Veri Bağlantısı çalışması, PCV7 ile karşılaştırıldığında 13-değerli PCV'den (PCV13) sonra KH riskinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artış olduğunu kaydetmiştir (göreceli risk 1.94, %95 GA 0.79-4.86) (60). Bununla birlikte, daha yeni araştırmalar Amerika Birleşik Devletleri'nde KH ve PCV13 aşılması ile Birleşik Krallık'ta PCV (7- veya 13-değerli) ya da 4CMenB aşılarda arasında bir ilişki olduğuna dair kanıt bulamamıştır (61,62). Yazarlar PCV13'ün ilk dozunu takiben PCV13 ile tam KH arasında anlamlı bir ilişki olduğunu belirtse de, Singapur'daki bir çalışma da benzer şekilde PCV13'ün genel KH ile ilişkili olmadığını bildirmiştir (63).

MIS-C/A'nın klinik spektrumu ayrıca bakteriyel enfeksiyon kanıtı olmaksızın şok ve çoklu organ yetmezliğini de içerir. Canlı suçiçeği, herpes zoster ve sarı humma aşılarda takiben aşı ile ilişkili hastalık geliştiren bağışıklığı baskılanmış hastalarda nadiren şok ve çoklu organ yetmezliği bildirilmiştir (64-67). HIV ve romatoid artritli bir hastada adjuvan H1N1 aşılama sonrasında şok ve çoklu organ yetmezliği vakası bildirilmiştir, ancak aşı ile nedensel bir ilişki doğrulanmamıştır (68).

MIS-C/A, hem KH hem de TSS'den farklı olsa da, bunlar şiddetli inflamatuvar durumlardır. Patogenezleri henüz anlaşılmamıştır, ancak COVID-19'un enfeksiyon sonrası bir tezahürü gibi görünmektedir.

MIS-C/A'nın Mevcut Vaka Tanımları

MIS-C ilk olarak Birleşik Krallık'ta Nisan 2020'de tanımlandı. Çocuk hastaların hiperinflamatuvar şok

Tablo 2. Multi İnflamatuvar Sendromların Mevcut Vaka Tanımları

Özellikler	Pediatric:RCPCH	Pediatric: CDC	Pediatric:WHO	Yetişkin: CDC
Yaş (Yıl)	“çocuk”	<21	0-19	≥21
Ateş	Sürekli	≥1 gün	≥3 gün	-
Hastaneye Yatış	+	-	+	-
Tutulan organların sayısı	≥1	≥2	≥2	≥1 akciğer dışı
Adlandırılan organ sistemleri	Şok, kardiyak, respiratuvar, nefritik, gastrointestinal, nörolojik,	Kardiyak, nefritik, respiratuvar, hematolojik, gastrointestinal, dermatolojik, nörolojik	Mukokutanöz, hipotansiyon /şok, kardiyak, gastrointestinal	Hipotansiyon/şok, kardiyak, tromboz/ tromboembolizm, akut karaciğer hasarı,
(+) SARS-CoV-2 RT-PCR/ antijen/seroloji	-	+	+	+ (12 hafta içinde)

RCPCH, Royal College of Paediatrics and Child Health; CDC, Centers for Disease Control and Prevention; WHO, World Health Organization

ve SARS-CoV-2 enfeksiyonu kanıtı ile başvurdukları görülerek bu duruma MIS-C adı verildi (39,40). Bu hastaların klinik görünüşleri ile bir süre sonra bildirilen diğer hastalar; Kawasaki Hastalığı, toksik şok sendromu ve makrofaj aktivasyon sendromu (MAS)/ sekonder hemofagositik lenfositosis (HLH) gibi bilinen hastalıklarla benzerlikler gösterdiği saptandı. Bu ilk raporların ardından MIS-C ile ilgili CDC ve WHO tarafından raporlar yayınlandı (Tablo 2) (70-71).

MIS-C için RCPCH (Royal College of Paediatricians and Child Health), CDC (United States Centers for Disease Control and Prevention) ve WHO (The World Health Organization) vaka tanımlarının bazı farklı varyasyonları vardır (Tablo 2) (69-71). Hastaların yaşı, ateşin uzunluğu ve SARS-CoV-2 pozitif test veya maruz kalma durumu temel farklılıklardır. CDC tanımı ayrıca hastaneye yatmayı da gerektirir. Şu anda, CDC tarafından kullanılan MIS-A için ön vaka tanımındaki 5 kriter, MIS-A için tek vaka tanımıdır (Tablo 2).

MIS-C/MIS-A Vaka Tanımı İhtiyacı

SARS-CoV-2 ve MIS-C'nin immünoopatolojisine ilişkin mevcut veriler sınırlı olmasına rağmen artmaktadır. MIS-C ve MIS-A'nın benzer immünoopatolojiye sahip olup olmadığı ise hala açık değildir. Doğal SARS-CoV-2 enfeksiyonunu takiben MIS-C/MIS-A'yı neyin tetiklediği belirlenmemiştir. Ayrıca SARS-CoV-2 için çeşitli aşı türleri geliştirilmektedir. Bu durum, aşılardan sonra MIS-C/A gelişme olasılığını tahmin etmeyi zorlaştırmaktadır. Üç potansiyel aşılama sonrası senaryolar düşünülmelidir. İlk olarak, SARS-CoV-2

enfeksiyonunu hiç geçirmemiş ve SARS-CoV-2'ye karşı aşılanmış olan hastalar belirli bir süre sonra MIS-C/A için değerlendirildikleri bir hastalık geliştirebilirler. İkinci durum olarak, COVID-19 hastalığını geçirmiş hastalar daha sonra SARS-CoV-2'ye karşı aşılanmış olup sonrasında bir hastalık geliştirdiklerinde MIS-C/A için tekrar değerlendirilebilirler. Son olarak, SARS-CoV-2'ye karşı aşılanmış olup (önceden COVID-19 olsun ya da hiç olmasın) daha sonra SARS-CoV-2 ile enfekte olabilir/yeniden enfekte olabilir ve daha sonra MIS-C/A için değerlendirildiği bir hastalık geliştirebilir. Ayrıca, çocuklar genellikle COVID-19'a karşı asemptomatik olduğundan bir çocuğun aşılardan önce SARS-CoV-2 ile önceden bir enfeksiyon geçirip geçirmediğini bilmek mümkün olmayabilir (69,71).

MIS-C/A için Klinik Bulgular

Alınan çalışma grubunda bulunan hastaların çoğunda MIS-C/A'nın mukokutanöz ve gastrointestinal bulguları ile birlikte şok/hipotansiyon eğilimi mevcuttur (9,10,39,45-47,51). Nörolojik bulgular MIS-C/A'da daha düşük olasılıkla görülmesine rağmen, MIS-C/A taklitlerinde bulunma olasılıkları daha da düşük olduğundan bu bulgular MIS-C/A'ya dahil edilmiştir. Tüm mukokutanöz bulguları içeren bir klinik kategori, bir KH ile örtüşme olasılığını da azaltacaktır. Kardiyak ve hematolojik tutulum, hastalığın laboratuvar kanıtlarına dahil edilir. Böbrek tutulumu yaygın ve ayırt edici bir bulgu olmadığı için dahil edilmemiştir. Solunum sistemi ile ilgili bulgulara da çalışma grubunda rastalanılmamıştır. MIS-C hastalarının bir kısmında görülen solunum semptomları ise tipik olarak hafiftir. CDC ön vaka tanımına göre şiddetli

solunum semptomlarının varlığı, MIS-A tanısını dışlar (9,46,47). Bu nedenle, hafif solunum semptomlarına sahip olmak MIS-C/A vakasını hariç tutmaz iken, şiddetli solunum semptomlarının varlığı MIS-C/A tanısını hariç tutar.

MIS-C/A için Laboratuvar Bulgular

MIS-C/A'da nötrofili, lenfopeni ve trombositopeninin yaygın olarak bulunduğu açık olmakla beraber bu özellikler troponin ve BNP/NT-proBNP'deki yükselmelerle birlikte hastalık aktivitesinin ölçüleri olarak kabul edilmiştir (9,10,39,45-47,51). Bu bulgular hematolojik ve kardiyak belirtileri de açıklamaktadır. İnflamasyonun laboratuvar kanıtı; CRP, ESR, ferritin ve prokalsitonin yükselmeleri ile gösterilir. SARS-CoV-2 için pozitif serolojinin MIS-C/A hastalarının çoğunda bir bulgu olduğu daha açık hale gelmektedir (9,10). Ancak çalışma grubu; SARS-CoV-2 nükleik asit veya antijeninin laboratuvar kanıtlarını sadece laboratuvarlar arasında tutmayı seçmiştir. SARS-CoV-2'ye maruz kalmanın kesin zamanlamasından bu yana elde edilen bulgular ve MIS-C/A'nın gelişimi halen araştırılmakta olup, antikor testi halen birçok yerde rutin olarak yapılmamaktadır.

MIS-C/A'nın Diğer Benzer İlişkili Bozukluklardan Farklılaşma Durumları

Vaka tanımının kritik bileşenlerinden biri, yalnızca bildirilen olay için semptomların kombinasyonunu hesaba katacak açık bir alternatif tanı olmadığında uygulanacak olmasıdır, yani bu diğer varlıkların bir vaka için hariç tutulacağı anlamına gelir. Özellikle vaka tanımı, klinik özelliklerde MIS-C ve KH'nin örtüşmesini azaltacak şekilde yapılandırılmıştır. Döküntü, oromukozal değişiklikler, konjonktivit ve ekstremitelerde değişiklikler gibi ikisi arasında daha yaygın örtüşen klinik özellikler sadece bir klinik özelliğe dahil edilmiştir. Vaka tanımını karşılamak için, KH'de çok daha az yaygın olan gastrointestinal semptomlar, şok/hipotansiyon veya nörolojik semptomların ek bir klinik özelliğinin mevcut olması gerekir. Son olarak, vaka tanımı, kişisel bir geçmiş veya SARS-CoV-2'ye maruz kalma geçmişi veya SARS-CoV-2'ye karşı bir aşı gerekliliğini içerir ve bu da MIS-C/A'yı diğer benzer bozukluklara göre tanımlamayı daha olası kılar (8,15,21,68-71).

Çıkar Çatışması: Çalışmada herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Finansal Çıkar Çatışması: Çalışmada herhangi bir finansal çıkar çatışması yoktur.

Yazışma Adresi: Duygu İlke Yıldırım, Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Konya, Türkiye
e-mail: azrailla@hotmail.com

KAYNAKLAR

1. DA Tyrrell, ML Bynoe. Cultivation of a novel type of common cold virus in organ cultures. Br Med J 1965;(1):1467-70.
2. DX Liu, JQ Liang, TS Fung. Human corona virus-229E, OC43, NL63, and HKU1 (Coronaviridae). Encyclopedia of Virology 2021;428-40.
3. C Huang, Y Wang, X Li, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan China. Lancet 2020;(395):497-506.
4. M Jayaweera, H Perera, B Gunawardana, et al. Transmission of COVID-19 virus by droplets and aerosols: A critical review on the unresolved dichotomy. Environ Res 2020;(188):109819.
5. Worldometer, COVID-19 Coronavirus Pandemic, <https://www.worldometers.info/coronavirus/2021> (accessed on 13 April 2021).
6. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19-11 March 2020. <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>. (accessed on 24 December 2020).
7. Kabeerdoss J, Pilania RK, Karkhele R, et al. Severe COVID-19, multisystem inflammatory syndrome in children, and Kawasaki disease: Immunological mechanisms, clinical manifestations and management. Rheumatol Int 2021;41(1):19-32.
8. Amato MK, Hennessy C, Shah K, et al. Multisystem inflammatory syndrome in an adult. J Emerg Med 2021;41(1):19-32.
9. Godfred-Cato S, Bryant B, Leung 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;69:1074-80.
10. Morris SB, Schwartz NG, Patel P, et al. Case series of multisystem inflammatory syndrome in adults associated with SARS-CoV-2 infection - United Kingdom and United States, March-August 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2020;69(40):1450-6.
11. Weatherhead JE, Clark E, Vogel TP, et al. Inflammatory syndromes associated with SARS-CoV-2 infection: Dysregulation of the immune response across the age spectrum. J Clin Invest 2020;130(12):6194-7.
12. Most ZM, Hendren N, Drazner MH, et al. The striking similarities of multisystem inflammatory syndrome in children and a myocarditis-like syndrome in adults: Overlapping manifestations of COVID-19. Circulation 2021;143(1):4-6.
13. Vogel TP, Top KA, Karatzios C, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children and adults (MIS-C/A): Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. Vaccine 2021;39(22):3049.
14. Zhou P, Yang X, Shi Z, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature 2020;579(7798):270-3.
15. Sungnak W, Huang N, Becavin C, et al. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. Nat Med 2020;26 (5):681-7.
16. Walls AC, Park Y, Tortorici M, et al. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. Cell 2020;181(2):281-92.
17. Vabret N, Britton G, Gruber C, et al. Immunology of COVID-19: Current state of the science. Immunity 2020;52(6):910-41.

18. Guo C, Li B, Ma H, et al. Single-cell analysis of two severe COVID-19 patients reveals a monocyte-associated and tocilizumabresponding cytokine storm. *Nat Commun* 2020;11(1):3924.
19. Liu L, Wang P, Nair M, et al. Potent neutralizing antibodies against multiple epitopes on SARS-CoV-2 spike. *Nature* 2020;584(7821):450-6.
20. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy* 2020;75(7):1730-41.
21. Kuri-Cervantes L, Pampera MB, Meng W, et al. Comprehensive mapping of immune perturbations associated with severe COVID-19. *Sci Immunol* 2020;5(49):7114.
22. Zhao J, Yuan Q, Wang H, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis* 2020;71(16):2027-34.
23. Long QX, Tang XJ, Shi QL, et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nat Med* 2020;26(8):1200-4.
24. Iyer AS, Jones FK, Nodoushani A, et al. Persistence and decay of human antibody responses to the receptor binding domain of SARS-CoV-2 spike protein in COVID-19 patients. *Sci Immunol* 2020;5(52):3-67.
25. Wilk AJ, Rustagi A, Zhao NQ, et al. A single-cell atlas of the peripheral immune response in patients with severe COVID-19. *Nat Med* 2020;26(7):1070-6.
26. Woodruff M, Ramonell RP, Cashman KS, et al. Critically ill SARS-CoV-2 patients display lupus-like hallmarks of extrafollicular B cell activation. *Med Rxiv* 2020;10;29-20083717.
27. Chen G, Wu D, Guo W, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest* 2020;130(5):2620-9.
28. Gruber CN, Patel RS, Trachtman R, et al. Mapping systemic inflammation and antibody responses in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C). *Cell* 2020;183(4):982-95.
29. Sekine T, Perez-Potti A, Rivere-Ballesteros O, et al. Robust T cell immunity in convalescent individuals with asymptomatic or mild COVID-19. *Cell* 2020;183(1):158-68.e14.
30. Zhou Y, Fu B, Zheng X, et al. Pathogenic T cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storm in severe COVID-19 patients. *Proc Natl Acad Sci Rev* 2020;7(6):998-1002.
31. Huang H, Wang S, Jiang T, et al. High levels of circulating GM-CSF(+)CD4(+) T cells are predictive of poor outcomes in sepsis patients: A prospective cohort study. *Cell Mol Immunol* 2019;16(6):602-10.
32. Guo C, Li B, Wang X, et al. Single-cell analysis of two severe COVID-19 patients reveals a monocyte-associated and tocilizumabresponding cytokine storm. *Nat Commun* 2020;11(1):3924.
33. Anderson EM, Diorio C, Goodwin EC, et al. SARS-CoV-2 antibody responses in children with MIS-C and mild and severe COVID-19. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2020.
34. Weisberg SP, Connors T, Zhu Y, et al. Antibody responses to SARS-CoV2 are distinct in children with MIS-C compared to adults with COVID-19. *Medrxiv* 2020.
35. Diorio C, Henrickson SE, Vella LA, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children and COVID-19 are distinct presentations of SARS-CoV-2. *J Clin Invest* 2020;130(11):5967-75.
36. Consiglio CR, Cotugno N, Sardh F, et al. The immunology of multisystem inflammatory syndrome in children with COVID-19. *Cell* 2020;183:968-81.
37. Vella LA, Giles JR, Baxter AE, et al. Deep immune profiling of MIS-C demonstrates marked but transient immune activation compared to adult and pediatric COVID-19. *Medrxiv: The preprint server for health sciences* 2021:57(6):7570.
38. Carter MJ, Fish M, Jennings A, et al. Peripheral immunophenotypes in children with multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 infection. *Nat Med* 2020;26(11):1701-7.
39. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, 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):1771-8.
40. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, et al. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet* 2020;395(10237):1607-8.
41. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, et al. Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2. *JAMA* 2020;324(3):259-69.
42. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: A scientific statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2017;135(17):927-99.
43. Ayusawa M, Sonobe T, Uemura S, et al. Revision of diagnostic guidelines for Kawasaki disease (the 5th revised edition). *Pediatr Int* 2005;47(2):232-4.
44. Rowley AH, Shulman ST, Arditi M. Immune pathogenesis of COVID-19-related multisystem inflammatory syndrome in children. *J Clin Invest* 2020;130(11):5619-21.
45. Belhadjer Z, Meot M, Bajolle F, et al. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. *Circulation* 2020;13(4):271.
46. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, et al. Multisystem inflammatory syndrome in U.S. children and adolescents. *N Engl J Med* 2020;383(4):334-46.
47. Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children in New York State. *N Engl J Med* 2020;383(4):347-58.
48. Niaz T, Hope K, Fremed M, et al. Role of a pediatric cardiologist in the COVID-19 pandemic. *Pediatr Cardiol* 2021;42(1):19-35.
49. Jhaveri S, Ahluwalia N, Kaushik S, et al. Longitudinal echocardiographic assessment of coronary arteries and left ventricular function following multisystem inflammatory syndrome in children. *J Pediatr* 2020;228:290-3.
50. Minocha PK, Phoon CKL, Verma S, et al. Cardiac findings in pediatric patients with multisystem inflammatory syndrome in children associated with COVID-19. *Clin Pediatr* 2021;60(2):119-26.
51. Davies P, Evans C, Kanthimathinathan HK, et al. Intensive care admissions of children with paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) in the UK: A multicentre observational study. *Lancet Child Adolesc Health* 2020;4(9):669-77.
52. Lee PY, Day-Lewis M, Henderson LA, et al. Distinct clinical and immunological features of SARS-CoV-2-induced multisystem inflammatory syndrome in children. *J Clin Invest*

- 2020;130(11):5942-50.
53. Moraleda C, Serna-Pascual M, Soriano-Arandes A, et al. Multi-inflammatory syndrome in children related to SARS-CoV-2 in Spain. *Clin Infect Dis* 2021;72(9):397-401.
 54. Duchin JS, Koster FT, Peters CJ, et al. Hantavirus pulmonary syndrome: A clinical description of 17 patients with a newly recognized disease. The Hantavirus Study Group. *N Engl J Med* 1994;330(14):949-55.
 55. Schultz JC, Hilliard AA, Cooper Jr LT, et al. Diagnosis and treatment of viral myocarditis. *Mayo Clin Proc* 2009;84(11):1001-9.
 56. Hsu DY, Brieva J, Silverberg NB, et al. Pediatric Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in the United States. *J Am Acad Dermatol* 2017;76(5):811-7.
 57. Cacoub P, Musette P, Descamps V, et al. The DRESS syndrome: A literature review. *Am J Med* 2011;124(7):588-97.
 58. Phuon LK, Bonetto C, Buttery J, et al. Kawasaki disease and immunisation: A systematic review. *Vaccine* 2017;35(14):1770-9.
 59. Center KJ, Hansen JR, Lewis E, et al. Lack of association of Kawasaki disease after immunization in a cohort of infants followed for multiple autoimmune diagnoses in a large, phase-4 observational database safety study of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine: Lack of association between Kawasaki disease and seven-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28(5):438-40.
 60. Tseng HF, Sy LS, Liu ILA, et al. Postlicensure surveillance for pre-specified adverse events following the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Vaccine* 2013;31(22):2578-83.
 61. Baker MA, Baer B, Kulldorff M, et al. Kawasaki disease and 13-valent pneumococcal conjugate vaccination among young children: A self-controlled risk interval and cohort study with null results. *PLoS Med* 2019;16(7):1002844.
 62. Stowe J, Andrews NJ, Turner PJ, et al. The risk of Kawasaki disease after pneumococcal conjugate & meningococcal B vaccine in England: A self-controlled case-series analysis. *Vaccine* 2020;38(32):4935-9.
 63. Yung CF, Ma X, Cheung YB, et al. Kawasaki disease following administration of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in young children. *Sci Rep* 2019;9(1):14705.
 64. Gershman MD, Staples JE, Bentsi-Enchill AD, et al. Viscerotropic disease: Case definition and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine* 2012;30(33):5038-58.
 65. Italiano CM, Toi CS, Chan SP, et al. Prolonged varicella viraemia and streptococcal toxic shock syndrome following varicella vaccination of a health care worker. *Med J Aust* 2009;190(8):451-3.
 66. Costa E, Buxton J, Brown J, et al. Fatal disseminated varicella zoster infection following zoster vaccination in an immunocompromised patient. *J Clin Virol* 2015;70:19.
 67. Schrauder A, Henke-Gendo C, Seidemann K, et al. Varicella vaccination in a child with acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 2007;369(9568):1232.
 68. De Nardo P, Bellagamba R, Corpolongo A, et al. Septic shock after seasonal influenza vaccination in an HIV-infected patient during treatment with etanercept for rheumatoid arthritis: A case report. *Clin Vaccine Immunol* 2013;20(5):761-4.
 69. Royal college of paediatrics and child health. guidance - paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS). 2020; Available from: <https://www.rcpch.ac.uk/resources/guidancepaediatricmultisystem-inflammatory-syndrome-temporally-associated-covid-19-pims>.
 70. Centers for disease control and prevention. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with coronavirus disease 2019 (COVID-19). Available from: <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp>. (accessed on 27 March 2020).
 71. World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19. Available from: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>. (accessed on 15 May 2020).