

**Covid-19, Doença de Kawasaki e Síndrome Inflamatória
Multissistêmica: semelhanças e peculiaridades clínicas, uma Revisão
de Literatura**

**Covid-19, Kawasaki Disease and Multisystem Inflammatory
Syndrome: clinical similarities and peculiarities, a Review**

DOI:10.34119/bjhrv4n4-197

Recebimento dos originais: 04/07/2021

Aceitação para publicação: 01/08/2021

Maria Alice Rocha Lopes

Acadêmica de Medicina, 10º período - Universidade de Itaúna

Endereço: Rua Paraíba, 543, apartamento 1001, Bairro Centro. Divinópolis-MG, CEP:
35500016

E-mail: alicerochalopes@hotmail.com

Gabriela Braga Lazarchic Oliveira

Acadêmica de Medicina, 10º Período – Universidade de Itaúna

Endereço: Rua Manoel Oliveira Silva, 196, Bairro Santa Luiza. Varginha-MG, CEP:
37062690

E-mail: gabi.no.idea@gmail.com

Humberto Ferreira Pardini

Bacharelado em Medicina - Universidade de Itaúna

Endereço: Avenida Divino Espírito Santo, número 1000, apartamento 303, Bairro
Centro. Divinópolis-MG, CEP: 35500021

E-mail: humbertopardini97@gmail.com

Mariana Lacerda Silva

Bacharelado em Medicina - Universidade de Itaúna

Endereço: Rua Afrânio Peixoto, 141, apartamento 100, Bairro São José. Divinópolis-
MG, CEP: 35501-204

E-mail: marianalacerda987@gmail.com

Júlia Maia Seixas

Acadêmica de Medicina, 8º período - Universidade de Itaúna

Endereço: Rua Paraíba, 633, apartamento 201, Bairro Centro. Divinópolis-MG, CEP:
35500016

E-mail: julia.maia.se@gmail.com

Ana Júlia Faria Camargos

Bacharelado em Medicina – Universidade de Itaúna

Endereço: Rua Ovídio Silva, 173. Bairro Nogueira Machado. Itaúna-MG, CEP: 35680-
237

E-mail: anajuliacamargos@outlook.com

Luiza Pires Miranda

Bacharelado em Medicina - Universidade de Itaúna

Endereço: Rua Dom José Gaspar, 170, Bairro Coração Eucarístico. Belo Horizonte-
MG, CEP: 30535610

E-mail: luizapiresmiranda@gmail.com

RESUMO

A Covid-19 é uma doença causada pelo vírus Sars-CoV-2, descrita pela primeira vez em dezembro de 2019, com uma menor prevalência observada na população pediátrica em relação à população adulta. Entretanto, recentemente tem sido relatada uma síndrome que apresenta similaridades com a Doença de Kawasaki, acometendo essa faixa etária, relacionada temporalmente a infecção pelo SarS-CoV-2, denominada Síndrome Inflamatória Multissistêmica em Crianças (MIS-C) Kawasaki-like. O objetivo deste artigo é facilitar a suspeição e o reconhecimento dessa nosologia pelo profissional assistente.

Palavras-chave: Covid-19, Doença de Kawasaki, Síndrome Inflamatória Multissistêmica em Crianças.

ABSTRACT

Covid-19 is a disease caused by the Sars-CoV-2 virus, first described in December 2019, with a lower prevalence observed in the pediatric population compared to the adult population. However, it has been recently reported a syndrome that has similarities with Kawasaki Disease, affecting this age group, temporally related to infection by SarS-CoV-2, called Kawasaki-like Multisystemic Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). The purpose of this article is to facilitate the suspicion and recognition of this nosology by the assistant professional.

Keywords: Covid-19, Kawasaki Disease, Multisystemic Inflammatory Syndrome in Children.

1 INTRODUÇÃO

A Covid-19, doença causada pelo coronavírus Sars-CoV-2, foi descrita pela primeira vez em dezembro de 2019 na região de Wuhan (China) e rapidamente adquiriu proporções pandêmicas, causando imensuráveis prejuízos humanos e econômicos⁴¹.

O Sars-CoV-2 é um vírus da família coronavírus transmitido por secreções respiratórias de indivíduos infectados, estando estas em suspensão no ar ou em superfícies. A maioria dos acometidos, quando não assintomáticos, apresentam sintomas respiratórios leves como tosse, coriza, congestão nasal, odinofagia, ageusia e anosmia, associados à febre, cefaleia, tontura e diarreia. Entretanto, um grupo reservado de indivíduos desenvolvem apresentações graves, geralmente idosos e portadores de

comorbidades como diabetes, obesidade e doenças cardiovasculares, podendo, inclusive, evoluírem a óbito¹.

Dados apontam para uma menor incidência de Covid-19 na população pediátrica. Nos Estados Unidos da América, mensura-se que apenas 1,7% dos casos diagnosticados sejam em menores de 18 anos, enquanto na Europa este valor sobe para apenas 2%²⁹, mas provavelmente esses valores são subestimados pela grande quantidade de casos assintomáticos nesta faixa etária. A mortalidade observada nestes também é inferior à ocorrida na população adulta, se mantendo abaixo de 0,1%, e, assim como observado para indivíduos adultos, aqueles que apresentaram desfecho desfavorável, em sua maioria, possuíam comorbidades preexistentes¹.

Contrariando as expectativas, em abril de 2020 começaram a ser descritos raros casos de complicações pediátricas graves, com sintomatologia semelhante à Doença de Kawasaki (DK), patologia infantil desencadeada por um gatilho infeccioso cuja etiologia persiste desconhecida, apesar de indícios de relação com vírus de tropismo respiratório^{27,32}. A apresentação, entretanto, diferia ligeiramente da apresentação clássica, além de manterem uma faixa etária epidemiológica mais ampla e correlação temporal com infecção por covid-19.

Esta síndrome, que contempla sintomas de DK (completa ou incompleta), em pacientes que apresentaram previamente a infecção pelo Sars-Cov-2, associando atípicas manifestações laboratoriais e sintomáticas, foi denominada Síndrome Inflamatória Multissistêmica em Crianças (MIS-C), ou mesmo Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica (SIM-P) Kawasaki-like^{1,4,27}.

Esse trabalho, por sua vez, tem como objetivo discorrer sobre as principais manifestações clínicas relatadas na literatura para a recém descrita MIS-C na população pediátrica, bem como ressaltar suas peculiaridades e similaridades com a Doença de Kawasaki, a fim de facilitar a suspeição e aumentando a assertividade diagnóstica dessa patologia pelo profissional assistente.

2 METODOLOGIA

O presente trabalho trata-se de uma revisão sistemática realizada através do levantamento de dados em diversas plataformas. Na base de dados PubMed, utilizando os descritores “Kawasaki” e “Covid-19”, foram selecionados 42 artigos que cumpriam as seguintes especificações: concluídos em 2021 e publicados até julho de 2021, nos idiomas português e inglês, bem como disponibilizados na íntegra de forma gratuita. Foram

também realizadas pesquisas nas plataformas Uptodate, Revista Brasileira de Pediatria, utilizando os mesmos termos e especificações anteriores, mas associando “MIS-C” aos descritores. Após leitura e fichamento, foram descartados artigos que não apresentavam relação com o objetivo proposto, e com os restantes elaborado o presente trabalho.

3 DISCUSSÃO

DOENÇA DE KAWASAKI

A DK é uma vasculite febril aguda de pacientes pediátricos, tendo predição sobretudo por crianças menores de cinco anos e do sexo masculino (na razão de 1,5 meninos para 1 menina), com uma idade média de 3 anos⁴⁰. Acomete prioritariamente vasos médios, como as artérias coronárias e, assim, se tornando a principal causa de doença cardíaca adquirida em crianças em países desenvolvidos^{27, 32}.

A DK pode ter apresentação completa (clássica) ou incompleta. Na completa, o quadro febril dura ao menos cinco dias e vem associado a edema de mãos e pés com ou sem descamação da pele periungueal dos dedos, erupção cutânea exantemática polimorfa, injeção conjuntival bulbar bilateral não exsudativa, linfadenopatia cervical e alterações em mucosas oral e lábios. Já a apresentação incompleta, ocorre quando não são observados todos os critérios diagnósticos. O comprometimento cardíaco pode gerar síndrome de choque, que afeta em torno de 7% dos pacientes com Kawasaki, onde há função reduzida do ventrículo esquerdo devido à miocardite^{32, 40}. Os sintomas e critérios diagnósticos da supracitada condição estão descritos na Tabela 1.

Tabela 1: Diagnóstico da doença de Kawasaki Clássica.

Diagnóstico da doença de Kawasaki clássica
Febre com duração de 5 dias associada a pelo menos 4 dos 5 sinais clínicos:
1. Eritema e fissuras de lábios, “língua em morango” e/ou eritema de mucosa oral e faríngea.
2. Hiperemia conjuntival bilateral não exsudativa.
3. Rash cutâneo: maculopapular, eritroderma difuso ou eritema multiforme.
4. Eritema e edema das mãos e dos pés em fase aguda e/ou descamação periungueal em fase subaguda.
5. Linfadenopatia cervical (> 1,5 cm de diâmetro), geralmente unilateral.

Fonte: Doença de Kawasaki: a importância do seu reconhecimento precoce. Resid Pediatr. 2019;9(3):222-227

A DK tem etiologia ainda obscura, mas já se sabe que está relacionada a um fator infeccioso desencadeador em indivíduos previamente susceptíveis. O gatilho infeccioso é desconhecido e aventa-se a hipótese de ser um vírus de tropismo respiratório, como o coronavírus, que foi um grupo fortemente associado a tal condição, e outros, como o vírus da influenza, parainfluenza, adenovírus, rinovírus, enterovírus, bocavírus humano e metapneumovírus humano. Extrai-se, por fim, que é uma condição que associa fatores imunológicos e ambientais e deriva de uma resposta imunológica aberrante a um estímulo infeccioso³².

Embora grande parte dos casos tenha curso autolimitado, algumas raras exceções caminham com complicações cardiovasculares, como disfunção valvar, dilatação coronariana, aneurisma e, até mesmo, óbitos^{4,27}.

MIS-C

Os casos de Síndrome Inflamatória Multissistêmica em Crianças (MIS-C) começaram a ser relatados em meados de 2020, como uma infecção sistêmica com sintomatologia semelhante a DK sobreposta a achados adicionais, em pacientes previamente testados positivamente para COVID-19 ou que tiveram contato com a mesma, permitindo a suposição de uma conexão temporal entre as duas condições. Mais precisamente, o primeiro caso relatado de um paciente pediátrico com as duas patologias (COVID-19 E DK) foi em abril de 2020 nos Estados Unidos, e este precedeu diversos outros na Europa e América Latina⁴².

A Organização Mundial de Saúde (OMS) e o Centro para Controle e Prevenção de Doenças (CDC) propuseram as seguintes definições para MIS-C (tabela 2):

Tabela 2: Definições de casos de MIS-C pelo CDC e pela OMS.

Definições de caso de MIS-C	
Definição do CDC	Idade <21 anos apresentando febre (38°C por pelo menos 24 h), evidência laboratorial de inflamação e evidência de doença clinicamente grave que requer hospitalização com envolvimento multissistêmico de órgãos (> 2) (cardíaco, renal, respiratório, hematológico, gastrointestinal, dermatológico ou neurológico) sem diagnósticos alternativos plausíveis E Positivo para infecção atual ou recente por SARS-CoV-2 (RT-PCR, sorologia ou teste de antígeno) ou exposição à COVID-19 dentro de 4 semanas antes do início dos sintomas
Definição da OMS	Idade 0-19 anos com febre >3 dias E pelo menos dois dos seguintes: (i) Erupção cutânea ou conjuntivite não purulenta bilateral ou inflamação mucocutânea (ii) Hipotensão ou choque

- (iii) Características de disfunção miocárdica, pericardite, valvulite ou anormalidades coronárias (achados de eco, troponina / BNP elevada)
 - (iv) Evidência de coagulopatia (PT ou PTT prolongado, D-dímero elevado)
 - (v) Problemas gastrointestinais agudos (diarreia, vômito ou dor abdominal)
- E
- Marcadores elevados de inflamação (ESR, CRP, Procalcitonina) sem nenhuma outra causa microbiana óbvia de inflamação
- E
- Evidência de COVID-19 (RT-PCR, teste de antígeno ou sorologia positiva), ou provável contato com pacientes com COVID-19

PT: tempo de protrombina; PTT: tempo de tromboplastina parcial ativada; ESR: velocidade de hemossedimentação; CRP: proteína C-reativa.

Fonte: Tabela 1: Role of a Pediatric Cardiologist in the COVID-19 Pandemic. *Pediatr Cardiol.* 2021 Jan;42(1):19-35.

A MIS-C é um diagnóstico de exclusão e se define pela presença de febre associada a achados laboratoriais indicativos de inflamação e envolvimento multissistêmico em pacientes que previamente tiveram COVID-19^{4,27}. Após um intervalo de 2 a 4 semanas da exposição ao vírus Sars-CoV-2, há surgimento de alterações³⁰. Dentre os primeiros achados ressaltam a febre persistentemente alta associada a manifestações gastrointestinais, como dor abdominal intensa, diarreia e vômito, e outros sintomas da DK, como a conjuntivite não purulenta, exantema polimórfico, edemas de extremidades, mucosite oral, linfadenopatia (neste caso, generalizada), associado a alterações de consciência, cefaleia e irritabilidade, podendo ou não cursar com complicações, como choque resultante de disfunção miocárdica ou resistência vascular periférica⁴².

A febre foi o principal sintoma observado na MIS-C. Em estudo do Reino Unido com 58 pacientes admitidos em 8 hospitais ingleses no período de 23 de março a 16 de maio de 2020³⁵, dos quais 78% apresentavam evidência de infecção por SARS-CoV-2 prévia ou atual com critérios diagnósticos para MIS-C, febre estava presente em todos os acometidos. Vômitos (45%), dores abdominais (53%), diarreia (52%), rash cutâneo (52%) e infiltração conjuntival (45%) também foram sintomas comuns. Das complicações, 50% apresentaram choque, aproximadamente um quarto (22%) desenvolveram lesão renal aguda e 14% apresentaram dilatação de artéria coronária³⁵.

Um estudo com 47 pacientes observou febre com duração superior a 5 dias em todos os enfermos, e rash sistêmico em 68,1% deles. Outros sinais e sintomas relatados incluem conjuntivite (57,5%), vômitos (51,1%), lábios ressecados (48,9%), diarreia (38,3%), miocardite (36,2%) e linfadenopatia cervical (19,2%)²².

Em outro estudo, febre foi registrada em 82,4% dos 318 pacientes com sintomas similares a Kawasaki. Alterações gastrointestinais foram observadas em 79,4%.

Hipotensão (77%) e choque (68,1%) foram bastante prevalentes, e injúria renal aguda (41,1%) também foi observada em proporções significativas. Complicações neurológicas como cefaleia, irritabilidade, letargia e alterações visuais ocorreram em 31,8% dos pacientes²⁹.

O prognóstico em geral é otimista, apesar da condição se apresentar de forma aguda e agressiva. Toraih et al.²⁹ observou que, embora o cuidado intensivo tenha sido necessário em 73,7% dos casos, dos quais 37,9% foram submetidos a ventilação mecânica e 13,2% foram intubados, foi registrado apenas um caso de óbito (0,3%). A média de permanência no hospital, nessa metanálise, foi de 6,77 dias.

DIFERENÇAS E SEMELHANÇAS CLÍNICAS ENTRE A DK E A MIS-C

A MIS-C imita a DK, e por isso chegou a ser chamada “Síndrome de Kawasaki like” em associação ao COVID-19, ou mesmo síndrome de Kawasaki atípica. Esta, ao contrário da doença clássica, estima atingir um público etário maior, a OMS alertando até os 19 anos, e o centro de controle e prevenção de doenças dos EUA até os 21 anos¹.

Entre os 318 pacientes avaliados por Toraih et al. com diagnóstico de MIS-C associada à COVID-19, observou-se média de idade de 9,1 anos, bem como incidência semelhante entre sexo masculino e feminino (50,5% e 49,5%, respectivamente)²⁹. Em estudo coorte incluindo 47 pacientes com diagnóstico de MIS-C, também foi observada média de idade de 9 anos (variação de 1,3 a 20 anos)²². Esse mesmo estudo também demonstrou proximidade de incidência entre sexo feminino e masculino (48,9% e 51,1%, respectivamente).

Além da diferença de idade, a epidemiologia da MIS-C e da DK também variou entre diferentes etnias. Uma revisão de 38 artigos, abordando um total de 353 pacientes, observou que dentre os que desenvolveram doença similar a Kawasaki (“Kawasaki-like”), a incidência foi maior em pacientes de origem afro-caribenha, em contraste com a epidemiologia típica da DK, mais prevalente em pacientes de origem asiática¹². Toraih et al. também observou maior prevalência de pacientes negros (36,8%) em relação a brancos (16,4%) e asiáticos (13,6%)²⁹.

O quadro clínico em si, por sua vez, guarda similaridades. Diversos sintomas da Kawasaki e da MIS-C se sobrepõem, dificultando o diagnóstico diferencial entre essas condições. Febre, disfunções gastrointestinais, alterações mucocutâneas, achados cardiovasculares, conjuntivite e irritabilidade são alguns dentre os vários sinais e sintomas que já foram registrados em maior ou menor escala em ambas nosologias. Além de

manifestações clínicas em comum, destacam-se também achados laboratoriais relacionados a “tempestade de citocinas”, ativação macrofágica e elevação de marcadores inflamatórios²⁸.

A temida complicação da DK, o choque cardiogênico devido à hipoperfusão sistêmica, se mostrou mais comum na MIS-C. Na primeira, é observado o choque em cerca de 5% dos pacientes, sendo que na síndrome da hiperinflamação sistêmica decorrente da COVID-19, o choque ocorre em 50 a 80% das vezes^{9, 11}. Outros agravos, como a dilatação coronariana e a formação de aneurismas foram mais frequentes na MIS-C, com prevalência de 11,6% e 10,3%, respectivamente, contra valores menores que 5% na DK tratada adequadamente³⁶. Os achados de alterações cardíacas em pacientes com MIS-C, apesar de destoar epidemiologicamente, assemelham-se clinicamente. Dilatação coronariana e presença de aneurismas coronários, bem como a forma como estes se desenvolvem, indicam uma aproximação fisiopatológica entre ambas⁴.

Sintomas gastrointestinais, miocardite, pericardite e sintomas neurológicos foram mais observados na MIS-C, embora também estejam presentes na DK^{1, 9, 10, 12}. Além disso, achados laboratoriais como trombocitopenia e níveis mais elevados de marcadores inflamatórios também foram mais prevalentes na MIS-C, entre eles interleucina 6, ferritina e proteína C reativa^{1, 36}. Outros fatores, como dímero-D, fibrinogênio, procalcitonina e preditores de lesão cardíaca como peptídeo natriurético cerebral (BNP) e troponina, estavam aumentados^{36, 37}.

Em portadores da síndrome inflamatória, houve contagem aumentada de leucócitos, sobretudo de neutrófilos, e reduzidos de plaquetas, hemoglobina e linfócitos, quando em comparação à Kawasaki²⁶. Na DK, por sua vez, é comum o achado de plaquetas em níveis elevados. É importante salientar que, apesar da contagem superior ter sido relatada, a linfopenia foi considerada comum na MIS-C^{26, 36}. Essa contagem reduzida de plaquetas, supõe-se, está ligada ao estado conhecido como tempestade de citocinas, que ocorre também em adultos infectados por COVID-19 e que levam à supressão da medula óssea, com consequente plaquetopenia²⁷.

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS DA MIS-C:

A sintomatologia da MIS-C é bastante inespecífica e se sobrepõe a diversas outras condições comuns da prática clínica, além da própria doença de Kawasaki. A realização do diagnóstico diferencial adequado se faz de extrema importância para garantir a correta abordagem terapêutica ao paciente.

A apresentação da MIS-C como febre associada a sintomas gastrointestinais como diarreia, vômitos e dores abdominais faz necessária à diferenciação da síndrome com quadros abdominais agudos, dentre eles a apendicite, condição com maior incidência em crianças maiores de 5 anos e adolescentes⁴⁴. Exames de imagem do abdômen são sumários na diferenciação das mesmas.

Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) também é um possível desafio diagnóstico entre as doenças reumatológicas. Febre e alterações mucocutâneas são comumente observadas no LES e também se fazem presentes na MIS-C. Alterações cardíacas e renais também podem ocorrer em ambas^{21,45}.

As doenças exantemáticas estão entre os principais acometimentos na clínica pediátrica, e são frequentemente caracterizadas por febre acompanhada por alterações dermatológicas exantemáticas de apresentações diversas, além de linfadenopatias e mal estar. A própria doença de Kawasaki, bem como sarampo, rubéola, escarlatina, meningococemia, mononucleose, exantema súbito, entre outras, podem ser consideradas como possíveis alternativas diagnósticas³¹.

A Síndrome da Ativação Macrofágica, embora seja uma condição rara, pode se apresentar de forma extremamente grave e, assim como a MIS-C, apresenta febre como um de seus principais critérios diagnósticos, e é por si só uma síndrome de difícil diagnóstico^{4,27}.

4 CONCLUSÃO

Com o aumento do número de infectados e também das complicações causadas pelo Sars-CoV-2, faz-se necessário identificar prontamente a MIS-C. Seu reconhecimento precoce evita uma evolução desfavorável e reduz diversas complicações cardíacas futuras, como dilatação coronariana e formação de aneurismas em crianças e adolescente.

Contudo, apesar da sua importância clínica e do seu potencial de gravidade, a MIS-C é uma patologia ainda subdiagnosticada. Isso se deve, sobretudo, aos desafios que tangenciam o seu reconhecimento e também à sobreposição dos seus achados clínicos com a DK. Diante disso, o não reconhecimento do padrão inflamatório da MIS-C, e também do seu diagnóstico diferencial com a DK podem ser um fator limitante na contagem real de casos no mundo todo, bem como de suas complicações a médio e longo prazo.

REFERÊNCIAS

- 1: Kabeerdoss J, Pilania RK, Karkhele R, Kumar TS, Danda D, Singh S. Severe COVID-19, multisystem inflammatory syndrome in children, and Kawasaki disease: immunological mechanisms, clinical manifestations and management. *Rheumatol Int.* 2021 Jan;41(1):19-32. doi: 10.1007/s00296-020-04749-4. Epub 2020 Nov 21. PMID: 33219837; PMCID: PMC7680080.
- 2: Iranmanesh B, Khalili M, Amiri R, Zartab H, Aflatoonian M. Oral manifestations of COVID-19 disease: A review article. *Dermatol Ther.* 2021 Jan;34(1):e14578. doi: 10.1111/dth.14578. Epub 2020 Dec 13. PMID: 33236823; PMCID: PMC7744903.
- 3: Chang WT, Toh HS, Liao CT, Yu WL. Cardiac Involvement of COVID-19: A Comprehensive Review. *Am J Med Sci.* 2021 Jan;361(1):14-22. doi: 10.1016/j.amjms.2020.10.002. Epub 2020 Oct 6. PMID: 33187633; PMCID: PMC7536131.
- 4: Sperotto F, Friedman KG, Son MBF, VanderPluym CJ, Newburger JW, Dionne A. Cardiac manifestations in SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children: a comprehensive review and proposed clinical approach. *Eur J Pediatr.* 2021 Feb;180(2):307-322. doi: 10.1007/s00431-020-03766-6. Epub 2020 Aug 15. PMID: 32803422; PMCID: PMC7429125.
- 5: Harwood R, Allin B, Jones CE, Whittaker E, Ramnarayan P, Ramanan AV, Kaleem M, Tulloh R, Peters MJ, Almond S, Davis PJ, Levin M, Tometzki A, Faust SN, Knight M, Kenny S; PIMS-TS National Consensus Management Study Group. A national consensus management pathway for paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS-TS): results of a national Delphi process. *Lancet Child Adolesc Health.* 2021 Feb;5(2):133-141. doi: 10.1016/S2352-4642(20)30304-7. Epub 2020 Sep 18. Erratum in: *Lancet Child Adolesc Health.* 2021 Feb;5(2):e5. PMID: 32956615; PMCID: PMC7500943.
- 6: Andina D, Belloni-Fortina A, Bodemer C, Bonifazi E, Chiriac A, Colmenero I, Diociaiuti A, El-Hachem M, Fertitta L, van Gysel D, Hernández-Martín A, Hubiche T, Luca C, Martos-Cabrera L, Maruani A, Mazzotta F, Akkaya AD, Casals M, Ferrando J, Grimalt R, Grozdev I, Kinsler V, Morren MA, Munisami M, Nanda A, Novoa MP, Ott H, Pasmans S, Salavastru C, Zawar V, Torrelo A; ESPD Group for the Skin Manifestations of COVID-19. Skin manifestations of COVID-19 in children: Part 3. *Clin Exp Dermatol.* 2021 Apr;46(3):462-472. doi: 10.1111/ced.14483. Epub 2020 Nov 18. PMID: 33207021; PMCID: PMC7753282.
- 7: Pérez-Bartolomé F, Sánchez-Quirós J. Ocular manifestations of SARS-CoV-2: Literature review. *Arch Soc Esp Oftalmol (Engl Ed).* 2021 Jan;96(1):32-40. English, Spanish. doi: 10.1016/j.ofthal.2020.07.020. Epub 2020 Aug 8. PMID: 32873480; PMCID: PMC7414418.
- 8: Pousa PA, Mendonça TSC, Oliveira EA, Simões-E-Silva AC. Extrapulmonary manifestations of COVID-19 in children: a comprehensive review and pathophysiological considerations. *J Pediatr (Rio J).* 2021 Mar- Apr;97(2):116-139. doi:

10.1016/j.jpmed.2020.08.007. Epub 2020 Sep 22. PMID: 32980319; PMCID: PMC7508521.

9: Niaz T, Hope K, Fremed M, Misra N, Altman C, Glickstein J, Sanchez-de-Toledo J, Fraisse A, Miller J, Snyder C, Johnson JN, Chowdhury D. Role of a Pediatric Cardiologist in the COVID-19 Pandemic. *Pediatr Cardiol.* 2021 Jan;42(1):19-35. doi: 10.1007/s00246-020-02476-y. Epub 2020 Oct 4. PMID: 33015722; PMCID: PMC7533115.

10: Simon Junior H, Sakano TMS, Rodrigues RM, Eisenkraft AP, Carvalho VEL, Schvartsman C, Reis AGADC. Multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 from the pediatric emergency physician's point of view. *J Pediatr (Rio J).* 2021 Mar-Apr;97(2):140-159. doi: 10.1016/j.jpmed.2020.08.004. Epub 2020 Sep 11. PMID: 32946801; PMCID: PMC7486073.

11: Kurz DJ, Eberli FR. Cardiovascular aspects of COVID-19. *Swiss Med Wkly.* 2020 Dec 31;150:w20417. doi: 10.4414/smw.2020.20417. PMID: 33382450.

12: Khalili M, Iranmanesh B, Mohammadi S, Aflatoonian M. Cutaneous and histopathological features of coronavirus disease 2019 in pediatrics: A review article. *Dermatol Ther.* 2021 Jan;34(1):e14554. doi: 10.1111/dth.14554. Epub 2020 Dec 8. PMID: 33210417; PMCID: PMC7744858.

13: Henderson LA, Yeung RSM. MIS-C: early lessons from immune profiling. *Nat Rev Rheumatol.* 2021 Feb;17(2):75-76. doi: 10.1038/s41584-020-00566-y. PMID: 33349661; PMCID: PMC7750910.

14: Capocasale G, Nocini R, Faccioni P, Donadello D, Bertossi D, Albanese M, Zotti F. How to deal with coronavirus disease 2019: A comprehensive narrative review about oral involvement of the disease. *Clin Exp Dent Res.* 2021 Feb;7(1):101-108. doi: 10.1002/cre2.332. Epub 2020 Oct 5. PMID: 33021087; PMCID: PMC7675550.

15: Maxwell AJ, Ding J, You Y, Dong Z, Chehade H, Alvero A, Mor Y, Draghici S, Mor G. Identification of key signaling pathways induced by SARS-CoV2 that underlie thrombosis and vascular injury in COVID-19 patients. *J Leukoc Biol.* 2021 Jan;109(1):35-47. doi: 10.1002/JLB.4COVR0920-552RR. Epub 2020 Nov 26. PMID: 33242368; PMCID: PMC7753679.

16: Islam MN, Hossain KS, Sarker PP, Ferdous J, Hannan MA, Rahman MM, Chu DT, Uddin MJ. Revisiting pharmacological potentials of *Nigella sativa* seed: A promising option for COVID-19 prevention and cure. *Phytother Res.* 2021 Mar;35(3):1329-1344. doi: 10.1002/ptr.6895. Epub 2020 Oct 12. PMID: 33047412; PMCID: PMC7675410.

17: Szarpak L, Filipiak KJ, Gasecka A, Pruc M, Drozd A, Jaguszewski MJ. Correlation between takotsubo cardiomyopathy and SARS-CoV-2 infection. *Med Hypotheses.* 2021 Jan;146:110454. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110454. Epub 2020 Dec 9. PMID: 33338954; PMCID: PMC7724514.

18: Zhang RL, Lo HH, Lei C, Ip N, Chen J, Law BY. Current pharmacological intervention and development of targeting IVIG resistance in Kawasaki disease. *Curr*

Opin Pharmacol. 2020 Oct;54:72-81. doi: 10.1016/j.coph.2020.08.008. Epub 2020 Sep 18. PMID: 32956895; PMCID: PMC7500898.

19: Cavalli G, Colafrancesco S, Emmi G, Imazio M, Lopalco G, Maggio MC, Sota J, Dinarello CA. Interleukin 1 α : a comprehensive review on the role of IL-1 α in the pathogenesis and treatment of autoimmune and inflammatory diseases. *Autoimmun Rev.* 2021 Mar;20(3):102763. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102763. Epub 2021 Jan 20. PMID: 33482337.

20: Taffarel P, Jorro Barón F, Rodríguez AP, Widmer J, Meregallia C. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: An update regarding the presentation of two critically ill patients. *Arch Argent Pediatr.* 2021 Feb;119(1):e26-e35. English, Spanish. doi: 10.5546/aap.2021.eng.e26. PMID: 33458987.

21: Ahmed S, Zimba O, Gasparyan AY. COVID-19 and the clinical course of rheumatic manifestations. *Clin Rheumatol.* 2021 Jul;40(7):2611-2619. doi: 10.1007/s10067-021-05691-x. Epub 2021 Mar 17. PMID: 33733315; PMCID: PMC7968918.

22: Halepas S, Lee KC, Myers A, Yoon RK, Chung W, Peters SM. Oral manifestations of COVID-2019-related multisystem inflammatory syndrome in children: a review of 47 pediatric patients. *J Am Dent Assoc.* 2021 Mar;152(3):202-208. doi: 10.1016/j.adaj.2020.11.014. Epub 2020 Dec 9. PMID: 33632409; PMCID: PMC7832615.

23: Dotan A, Muller S, Kanduc D, David P, Halpert G, Shoenfeld Y. The SARS-CoV-2 as an instrumental trigger of autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2021 Apr;20(4):102792. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102792. Epub 2021 Feb 19. PMID: 33610751; PMCID: PMC7892316.

24: Wang CJ, Worswick S. Cutaneous manifestations of COVID-19. *Dermatol Online J.* 2021 Jan 15;27(1):13030/qt2m54r7nv. PMID: 33560783.

25: Silva Andrade B, Siqueira S, de Assis Soares WR, de Souza Rangel F, Santos NO, Dos Santos Freitas A, Ribeiro da Silveira P, Tiwari S, Alzahrani KJ, Góes- Neto A, Azevedo V, Ghosh P, Barh D. Long-COVID and Post-COVID Health Complications: Na Up-to-Date Review on Clinical Conditions and Their Possible Molecular Mechanisms. *Viruses.* 2021 Apr 18;13(4):700. doi: 10.3390/v13040700. PMID: 33919537; PMCID: PMC8072585.

26: Marino A, Varisco T, Quattrocchi G, Amoroso A, Beltrami D, Venturiello S, Ripamonti A, Villa A, Andreotti M, Ciuffreda M, Cimaz R. Children with Kawasaki disease or Kawasaki-like syndrome (MIS-C/PIMS) at the time of COVID-19: are they all the same? Case series and literature review. *Reumatismo.* 2021 Apr 19;73(1):48-53. doi: 10.4081/reumatismo.2021.1331. PMID: 33874647.

27: Fang Y, Aravamudan VM, Sridharan GK, Mehta KK, Sekhar R, Senguttuvan NB, Venkatachalam I, Abid MB. Kawasaki like illness due to COVID-19: a review of the literature. *J Infect Dev Ctries.* 2021 May 31;15(5):630-638. doi: 10.3855/jidc.14185. PMID: 34106885.

28: Liu BM, Martins TB, Peterson LK, Hill HR. Clinical significance of measuring serum cytokine levels as inflammatory biomarkers in adult and pediatric COVID-19 cases: A review. *Cytokine*. 2021 Jun;142:155478. doi: 10.1016/j.cyto.2021.155478. Epub 2021 Feb 23. PMID: 33667962; PMCID: PMC7901304.

29: Toraih EA, Hussein MH, Elshazli RM, Kline A, Munshi R, Sultana N, Taghavi S, Killackey M, Duchesne J, Fawzy MS, Kandil E. Multisystem inflammatory syndrome in pediatric COVID-19 patients: a meta-analysis. *World J Pediatr*. 2021 Apr;17(2):141-151. doi: 10.1007/s12519-021-00419-y. Epub 2021 Feb 20. PMID: 33608839; PMCID: PMC7895741.

30: Verrotti A, Mazzocchetti C, Iannetti P. Definitive pathognomonic signs and symptoms of paediatric neurological COVID-19 are still emerging. *Acta Paediatr*. 2021 Jun;110(6):1774-1777. doi: 10.1111/apa.15827. Epub 2021 Mar 21. PMID: 33641209; PMCID: PMC8013208.

31: Larenas-Linnemann D, Luna-Pech J, Navarrete-Rodríguez EM, Rodríguez-Pérez N, Arias-Cruz A, Blandón-Vijil MV, Del Rio-Navarro BE, Estrada-Cardona A, Onuma-Takane E, Pozo-Beltrán CF, Valencia-Herrera AM, Ortiz-Aldana FI, Toledo-Bahena ME. Cutaneous Manifestations Related to COVID-19 Immune Dysregulation in the Pediatric Age Group. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2021 Feb 25;21(2):13. doi: 10.1007/s11882-020-00986-6. PMID: 33630167; PMCID: PMC7905763.

32: Banday AZ, Arul A, Vignesh P, Singh MP, Goyal K, Singh S. Kawasaki disease and influenza-new lessons from old associations. *Clin Rheumatol*. 2021 Jul;40(7):2991-2999. doi: 10.1007/s10067-020-05534-1. Epub 2021 Jan 2. PMID: 33387094; PMCID: PMC7778392.

33: Vahey GM, Marshall KE, McDonald E, Martin SW, Tate JE, Midgley CM, Killerby ME, Kawasaki B, Herlihy RK, Alden NB, Staples JE; Colorado Investigation Team2. Symptom Profiles and Progression in Hospitalized and Nonhospitalized Patients with Coronavirus Disease, Colorado, USA, 2020. *Emerg Infect Dis*. 2021 Feb;27(2):385-395. doi: 10.3201/eid2702.203729. PMID: 33496225; PMCID: PMC7853576.

34: Martelli Júnior H, Machado RA, Martelli DRB, Barbosa MC, Bonan PRF, Coletta RD. Potential link between SARS-CoV-2 and Kawasaki disease: importance of dentists for the diagnosis. *Braz Oral Res*. 2021 Mar 12;35:e047. doi: 10.1590/1807-3107bor-2021.vol35.0047. PMID: 33729297.

35: Elizabeth Whittaker; Alasdair Bamford; Julia Kenny; et al. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. *JAMA*. 2020;324(3):259-269. doi:10.1001/jama.2020.10369

36: Mercier JC, Ouldali N, Melki I, Basmaci R, Levy M, Titomanlio L, Beyler C, Meinzer U. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2-related multisystem inflammatory syndrome in children mimicking Kawasaki disease. *Arch Cardiovasc Dis*. 2021 May;114(5):426-433. doi: 10.1016/j.acvd.2021.04.005. Epub 2021 May 24. PMID: 34052147; PMCID: PMC8141693.

- 37: Mavrogeni SI, Kolovou G, Tsirimpis V, Kafetzis D, Tsolas G, Fotis L. The importance of heart and brain imaging in children and adolescents with Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). *Rheumatol Int.* 2021 Jun;41(6):1037-1044. doi: 10.1007/s00296-021-04845-z. Epub 2021 Apr 17. PMID: 33864498; PMCID: PMC8052538.
- 38: Feketea G, Vlacha V, Bocsan IC, Vassilopoulou E, Stanciu LA, Zdrenghea M. Vitamin D in Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) Related Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). *Front Immunol.* 2021 Mar 8;12:648546. doi: 10.3389/fimmu.2021.648546. PMID: 33763085; PMCID: PMC7982656.
- 39: Lacina L, Brábek J, Fingerhutová Š, Zeman J, Smetana K Jr. Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome (PIMS) - Potential role for cytokines such as IL-6. *Physiol Res.* 2021 Apr 30;70(2):153-159. doi: 10.33549/physiolres.934673. PMID: 33992044.
- 40: Sancho-Shimizu V, Brodin P, Cobat A, Biggs CM, Toubiana J, Lucas CL, Henrickson SE, Belot A; MIS-C@CHGE, Tangye SG, Milner JD, Levin M, Abel L, Bogunovic D, Casanova JL, Zhang SY. SARS-CoV-2-related MIS-C: A key to the viral and genetic causes of Kawasaki disease? *J Exp Med.* 2021 Jun 7;218(6):e20210446. doi: 10.1084/jem.20210446. PMID: 33904890; PMCID: PMC8080850.
- 41: She J, Liu L, Liu W. COVID-19 epidemic: Disease characteristics in children. *J Med Virol.* 2020 Jul;92(7):747-754. doi: 10.1002/jmv.25807. Epub 2020 Apr 15. PMID: 32232980; PMCID: PMC7228385.
- 42: Campos LR, Cardoso TM, Martinez JCFF, Almeida RG, Silva RM, Fonseca AR, et al. Síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica (MIS-C) temporariamente associada ao SARS-CoV-2. *Resid Pediatr.* 2020;10(2):1-6 DOI: 10.25060/residpediatr-2020.v10n2-348.
- 43: Mary Beth F Son, MD; Kevin Friedman, MD. COVID-19: Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) clinical features, evaluation, and diagnosis. Uptodate, 2021.
- 44: David E Wesson, MD; Mary L Brandt, MD. Acute appendicitis in children: Clinical manifestations and diagnosis. Uptodate, 2021.
- 45: Deborah M Levy, MD, MS, FRCPC. Childhood-onset systemic lupus erythematosus (SLE): Clinical manifestations and diagnosis. Uptodate, 2021.