

CZARKOWSKI, Marcin, GORCZYCA, Kamila, GRODKIEWICZ, Maria, ŚLUPCZYŃSKA, Aleksandra, URBAŚ, Weronika, PODGÓRSKA, Klaudia, PUŁA, Aleksandra, ARTYKIEWICZ, Klaudia, KRZYSIEK, Urszula, KOZIEŁ, Paweł & RAKSA, Karolina. Similarities and differences between multisystem inflammatory syndrome in children and Kawasaki disease – clinical presentations, laboratory features and treatment. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023;13(2):110-115. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.13.02.015>
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/41236>
<https://zenodo.org/record/7477598>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przynależność dyscypliny naukowej: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).

© The Authors 2022;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland

Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike.

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 07.12.2022. Revised: 21.12.2022. Accepted: 23.12.2022.

Similarities and differences between multisystem inflammatory syndrome in children and Kawasaki disease – clinical presentations, laboratory features and treatment

Marcin Czarkowski, Kamila Gorczyca, Maria Grodkiewicz, Aleksandra Ślupczyńska, Weronika Urbaś, Klaudia Podgórska, Aleksandra Puła, Klaudia Artykiewicz, Urszula Krzysiek, Paweł Kozieł, Karolina Raksa

ORCID ID and email addresses:

Marcin Czarkowski, 2, <https://orcid.org/0000-0001-5663-2574>, marcin.czarkowski98@gmail.com

Kamila Gorczyca, 6, <https://orcid.org/0000-0002-7976-0509>, kamila.gorczyca@o2.pl

Maria Grodkiewicz, 2, <https://orcid.org/0000-0002-6243-9102>, marysiagrodkiewicz@gmail.com

Aleksandra Ślupczyńska, 3, <https://orcid.org/0000-0003-3615-002X>, olaslup@gmail.com

Weronika Urbaś, 2, <https://orcid.org/0000-0002-5260-2172>, weronikaurbass@gmail.com

Klaudia Podgórska, 1, <https://orcid.org/0000-0002-5109-900X>, kpodgorska06@gmail.com

Aleksandra Puła, 4, <https://orcid.org/0000-0001-9001-5051>, aleksandrapula@gmail.com

Klaudia Artykiewicz, 1, <https://orcid.org/0000-0003-2912-4691>, klaudiaartykiewicz@gmail.com

Urszula Krzysiek, 5, <https://orcid.org/0000-0002-4712-2334>, urszula.krzysiek@onet.eu

Paweł Kozieł, 2, <https://orcid.org/0000-0001-6069-6028>, pawelkoziel61@gmail.com

Karolina Raksa, 2, <https://orcid.org/0000-0001-5571-1035>, karolinaraksa@op.pl

- 1- Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 4 w Lublinie
- 2- Medical University of Lublin
- 3- Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 1 w Lublinie
- 4- Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Kardynała Stefana Wyszyńskiego SPZOZ w Lublinie
- 5- Szpital Solec Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością w Warszawie
- 6- Department of Obstetrics and Perinatology, Medical University of Lublin

Abstract

Children infected with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) are mostly asymptomatic or have mild symptoms. However SARS-CoV-2 is also associated with a recently widely reported pediatric systemic vasculitis. This multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) is still poorly understood, further information and studies are urgently needed. MIS-C has features that overlap with many known multisystem inflammatory diseases, especially Kawasaki disease. In this review, we are comparing MIS-C associated with COVID-19 and Kawasaki disease. We are searching for similarities and differences based on clinical manifestations, diagnosis, and treatment.

MIS-C jest stosunkowo nowym zespołem chorobowym, związanym z zakażeniem SARS-CoV-2. Nadal wymaga przeprowadzenia dalszych badań z perspektywy globalnej, w celu zrozumienia jego patogenezы, przebiegu i potencjalnych skutków. Chociaż objawy kliniczne MIS-C i KD mogą się pokrywać, wydają się być dwiema odrębnymi jednostkami klinicznymi i możemy spróbować je rozróżnić na podstawie objawów wspomnianych powyżej.

Keywords: COVID 19, Kawasaki, MIS-C, SARS-CoV-2

Introduction:

Children infected with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) are mostly asymptomatic or have mild symptoms. However SARS-CoV-2 is also associated with a recently widely reported pediatric systemic vasculitis. This multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) is still poorly understood, further information and studies are urgently needed. MIS-C has features that overlap with many known multisystem inflammatory diseases, especially Kawasaki disease. In this review, we are comparing MIS-C associated with COVID-19 and Kawasaki disease. We are searching for similarities and differences based on clinical manifestations, diagnosis, and treatment.

Purpose of review

The aim of the study is to focus on reviewing clinical difference and similarities in presentations, diagnosis, and treatment of KD and MIS-C.

Material and method

The method of study is descriptive epidemiological analysis. Information that has been used is derived from statistical data provided by the WHO. In searching for them on the WHO, PubMed website and Google Scholar, keywords such as: COVID 19, Kawasaki, MIS-C, SARS-CoV-2.

Wprowadzenie

Epidemia koronawirusa (SARS-CoV-2), wywołującego COVID-19, szybko rozprzestrzeniła się na całym świecie [1]. W przeciwieństwie do osób dorosłych, zakażenie tym wirusem u dzieci przebiega bezobjawowo w 90% przypadków. Najczęstszymi objawami klinicznymi są kaszel (48%), gorączka (41%), biegunka (8,8%) i wymioty (6,7%) [2]. Jednak w niektórych przypadkach przebieg choroby może być bardzo ciężki. Byliśmy świadkami pojawienia się nowej jednostki chorobowej związanej z COVID-19, określanego jako wieloukładowy zespół zapalny u dzieci (MIS-C) w USA i pediatryczny wielonarządowy zespół zapalny (PIMS) w Europie [3]. Dość spora liczba innych znanym nam chorób autoimmunologicznych przypominała objawy zakażenia COVID-19. Przez to choroby reumatologiczne stały się głównym rozpoznaniem różnicowym, należą do nich między innymi zespół hemolityczno-mocznicowy (HUS), zespół aktywacji makrofagów (MAS), nieswoiste zapalenia jelit, ale przede wszystkim choroba Kawasaki (KD) [4].

Porównanie objawów klinicznych

Choroba Kawasaki jest chorobą, która występuje typowo u małych dzieci, najczęściej poniżej 5 roku życia, natomiast przypadki MIS-C są opisywane w szerszym przedziale wiekowym od 1,6 do 20 lat, z medianą wieku 6–11 lat [5, 6]. Poprzedzająca wystąpienie objawów klinicznych gorączka utrzymywała się przez $6,6 \pm 3,0$ dni (minimum 1 dzień – maksymalnie 14 dni) u pacjentów z chorobą Kawasaki i $5,0 \pm 2,3$ dnia (minimum 0 dni — maksymalnie 12 dni) u pacjentów z MIS-C, z podkreśleniem, że czas trwania gorączki był znacznie dłuższy w grupie dzieci chorych na Kawasaki [7].

Choroba Kawasaki (KD) to choroba o podłożu zapalnym, autoimmunologicznym obejmująca co najmniej cztery z pięciu charakterystycznych objawów klinicznych: osutka wielopostaciowa (>90%), obustronne zaczerwienienie spojówek (>90%), zmiany błony śluzowej jamy ustnej (>90%), obrzęk kończyn i powiększenie szyjnych węzłów chłonnych (o średnicy co najmniej 1,5 cm), które mogą rozwinąć się kilka tygodni po wystąpieniu łagodnych objawów ze strony układu oddechowego lub przewodu pokarmowego [8]. MIS-C związany z zakażeniem COVID-19 ma tendencję do manifestowania się objawami żołądkowo-jelitowymi, koagulopatią i wstrząsem w dodatku do klasycznych objawów KD [9].

Choroba Kawasaki (KD) jest główną przyczyną nabytych chorób serca u dzieci w Stanach Zjednoczonych [10]. Głównym powikłaniem choroby Kawasaki, zwłaszcza tej nieleczonej, jest pojawienie się tętniaków tętnic wieńcowych [11]. Najczęstszym powikłaniem sercowo-naczyniowym w MIS-C jest niewydolność komorowa, aczkolwiek mogą również wystąpić poszerzenia tętnic wieńcowych lub tętniaki i wysięki osierdziowe [12]. Objawy, a w konsekwencji powikłania ze strony układu oddechowego są bardzo rzadkie w przebiegu choroby Kawasaki. Może pojawić się kaszel i przekrwienie śluzówek, ale zajęcie płuc w ostrej fazie choroby Kawasaki jest rzadkie [13]. Przebieg kliniczny MIS-C wydaje się być cięższy w fazie ostrej.

Śmiertelność MIS-C wynosi 0,87%, w porównaniu z 0,17% KD [14].

	Pacjenci z Kawasaki n:37	Pacjenci z MIS-C n:98	
Mężczyźni	23 (62.2%)	68 (69.4%)	> 0.05
Kobiety	14 (37.8%)	30 (30.6%)	> 0.05
Wiek (w miesiącach)	36.31 ± 35.21	91.20 ± 55.70	0.000*
Długości gorączki przed diagnozą	6.59 ± 2.99	5.030 ± 2.28	0.043*
Symptomy			
Kaszel	5(13.5%)	9(9.2%)	> 0.05
Bezdech	3(8.1%)	7(7.1%)	> 0.05
Zapalenie spojówek	5(13.5%)	9(9.2%)	> 0.05
Powiększenie węzłów chłonnych	7(18.9%)	10(10.2%)	0.010*
Obrzęki kończyn	12(32.4%)	16(16.3%)	0.000*
Złuszczenie naskórka	16(43.2%)	8(8.2%)	0.000*
Osutka	33(89.2%)	32(32.7%)	0.000*
Bóle głowy	1(2.7%)	8(8.1%)	0.018*
Wymioty	4(10.8%)	37(37.8%)	0.000*
Biegunka	4(10.8%)	28(28.6%)	0.000*
Bóle brzucha	4(10.8%)	35(35.7%)	0.000*
Niedociśnienie	1(2.7%)	21(21.4%)	0.000*
Tachykardia	2(5.4%)	21(21.4%)	0.000*
Bóle w klatce piersiowej	0	4(4.1%)	0.010*

Tabela 1 – porównanie objawów klinicznych pacjentów z KD i MIS-C [7]

Porównanie parametrów laboratoryjnych.

MIS-C i KD są odrębnymi jednostkami klinicznymi. Obecne dowody wskazują, że MIS-C jest wynikiem nadreaktywnej wrodzonej i/lub nabytej odpowiedzi immunologicznej, charakteryzującej się burzą cytokinową, wyzwalaną przez wcześniejszą ekspozycję na SARS-CoV-2 [15]. Wyniki badań laboratoryjnych KD nie są specyficzne, ale mogą pomóc w ocenie stanu klinicznego pacjentów. Zazwyczaj pacjenci z KD mają podwyższone poziomy białka C-reaktywnego (CRP), odczynu Biernackiego (OB), a także liczbę leukocytów z przewagą granulocytów w fazie ostrej choroby [16]. Pacjenci z MIS-C mają zwykle niższą liczbę płytek krwi i wyższy poziom ferrytyny w porównaniu z pacjentami z KD. Podczas gdy u pacjentów z MIS-C obserwowano limfopenię, leukocytoza neutrofilowa jest częstsza w KD. Początkową uderzającą różnicą w kryteriach choroby Kawasaki jest znacząca trombocytoza obserwowana po początkowym stadium gorączki i zajęcie tętnic wieńcowych w porównaniu z dominującym zajęciem mięśnia sercowego obserwowanym w MIS-C [17,18]. W celu identyfikacji SARS-CoV-2 należy wykonać badania serologiczne, jak i RT-PCR [19].

Porównanie leczenia

Standardowym i zalecanym sposobem leczenia KD jest podanie dożylnie dużej dawki immunoglobuliny (IVIg), tj. 2 g/kg mc. w pojedynczym wlewie, wraz z umiarkowanie wysoką dawką kwasu acetylosalicylowego (ASA). Zaleca się, aby czas infuzji wynosił ponad 10–12 godzin. Na ogół gorączka rozwija się lub utrzymuje przez 36 godzin po infuzji IVIg. Prawie 10–20% przypadków KD jest opornych na ten typ leczenia. Zgodnie z wytycznymi AHA u pacjentów z oporną na leczenie KD można rozważyć podanie drugiej dawki IVIg, dużych dawek sterydów lub infliksymabu [20].

American College of Rheumatology (ACR) opublikowało wytyczne dotyczące leczenia MIS-C. ACR zaleca stosowanie dożylnych immunoglobulin (IVIg) i/lub kortykosteroidów w dużych dawkach jako leczenia pierwszego rzutu u tych pacjentów. Około 30–80% pacjentów nie reaguje na samo IVIg i może wymagać wspomagającej terapii immunomodulacyjnej w celu opanowania stanu zapalnego [21,22].

Wniosek

MIS-C jest stosunkowo nowym zespołem chorobowym, związanym z zakażeniem SARS-CoV-2. Nadal wymaga przeprowadzenia dalszych badań z perspektywy globalnej, w celu zrozumienia jego patogenezы, przebiegu i potencjalnych skutków. Chociaż objawy kliniczne MIS-C i KD mogą się

pokrywać, wydają się być dwiema odrębnymi jednostkami klinicznymi i możemy spróbować je rozróżnić na podstawie objawów wspomnianych powyżej.

Bibliografia

1. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, Bonanomi E, D'Antiga L. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet*. 2020 Jun 6;395(10239):1771-1778. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31103-X. Epub 2020 May 13. PMID: 32410760; PMCID: PMC7220177.
2. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/daily-life-coping/children/symptoms.html>
3. Cheung EW, et al. Multisystem inflammatory syndrome related to COVID-19 in previously healthy children and adolescents in New York City. *JAMA*. 2020;324:294–296.
4. Bukulmez H. Current Understanding of Multisystem Inflammatory Syndrome (MIS-C) Following COVID-19 and Its Distinction from Kawasaki Disease. *Curr Rheumatol Rep*. 2021 Jul 3;23(8):58. doi: 10.1007/s11926-021-01028-4. PMID: 34216296; PMCID: PMC8254432.
5. McCrindle Brian W, 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:e927–e999.
6. 217. Abrams JY, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2: a systematic review. *J. Pediatr*. 2020;226:45–54.e1.
7. Cem E, Böncüoğlu E, Kıymet E, Şahinkaya Ş, Yılmaz Çelebi M, Gülderen M, Kaçar P, Akaslan Kara A, Aydın A, Murat M, Yılmaz MM, Bayram N, Devrim İ. Which Findings Make multisystem Inflammatory Syndrome in Children Different from the Pre-Pandemic Kawasaki Disease? *Pediatr Cardiol*. 2022 Jul 8:1–9. doi: 10.1007/s00246-022-02961-6. Epub ahead of print. PMID: 35804239; PMCID: PMC9282145.
8. Chen MR, Kuo HC, Lee YJ, Chi H, Li SC, Lee HC, Yang KD. Phenotype, Susceptibility, Autoimmunity, and Immunotherapy Between Kawasaki Disease and Coronavirus Disease-19 Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Front Immunol*. 2021 Feb 26;12:632890. doi: 10.3389/fimmu.2021.632890. Erratum in: *Front Immunol*. 2021 Aug 05;12:722582. PMID: 33732254; PMCID: PMC7959769.
9. Riphagen S, Gomez X, Gonzales-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during Covid-19 pandemic. *Lancet*. (2020) 395:1607–8. 10.1016/S0140-6736(20)31094-1
10. About Kawasaki disease. Cdc.gov. May 29, 2020. <https://www.cdc.gov/kawasaki/about.html>
11. Medscape.org. 2022. <https://www.medscape.org/viewarticle/724738> Published. Medscape.org. Accessed January 18, 2022. <https://www.medscape.org/viewarticle/7247>
12. Alsaied T., Tremoulet A.H., Burns J.C., et al. Review of cardiac involvement in multisystem inflammatory syndrome in children. *Circulation*. 2021;143(1):78–88. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049836.
13. McCrindle B.W., Rowley A.H., Newburger J.W., et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a scientific statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(17):e927–e999. doi: 10.1161/CIR.0000000000000484.
14. Vogel TP, Top KA, Karatzios C, Hilmers DC, Tapia LI, Mocerri P, 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) 39:3037–49. 10.1016/j.vaccine.2021.01.054
15. Sharma C, Ganigara M, Galeotti C, Burns J, Berganza FM, Hayes DA, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children and Kawasaki disease: a critical comparison. *Nat Rev Rheumatol*. (2021) 17:731–48. 10.1038/s41584-021-00709-9
16. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, Burns JC, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease,

- Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation* 2004; 110 (17): 2747– 71.
17. Kabeerdoss, J., Pilia, R.K., Karkhele, R. et al. Severe COVID-19, multisystem inflammatory syndrome in children, and Kawasaki disease: immunological mechanisms, clinical manifestations and management. *Rheumatol Int* 41, 19–32 (2021). <https://doi.org/10.1007/s00296-020-04749-4>
 18. 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;383(4):347–58.
 19. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF et al (2020) Multisystem inflammatory syndrome in US Children and adolescents. *N Engl J Med* 383(4):334–346
 20. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: A scientific statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135:e927–e999. doi: 10.1161/CIR.0000000000000484.
 21. Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, Gorelik M, Lapidus SK, Bassiri H et al (2020) American College of Rheumatology Clinical Guidance for multisystem inflammatory syndrome in children associated with SARS-CoV-2 and hyperinflammation in pediatric COVID-19: version 1. *Arthritis Rheumatol*.
 22. Ramcharan T, Nolan O, Lai CY, Prabhu N, Krishnamurthy R, Richter AG et al (2020) Paediatric inflammatory multisystem syndrome: temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS): cardiac features, management and short-term outcomes at a UK tertiary paediatric hospital. *Pediatr Cardiol* 41(7):1391–1401.