

GRUDZIŃSKA, Aleksandra, DUDZIŃSKA, Paulina, MILANOWSKA, Małgorzata, JAROSZ, Dominika & TSITKO, Hanna. PIMS - symptoms and short/long-term gastrointestinal and cardiovascular system complications. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023;13(5):33-37. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.13.05.004>
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/42695>
<https://zenodo.org/record/7703796>

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 2023;
This article is published with open access at License 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: 21.02.2023. Revised: 22.02.2023. Accepted: 04.03.2023. Published: 07.03.2023.

PIMS - SYMPTOMS AND SHORT/LONG-TERM GASTROINTESTINAL AND CARDIOVASCULAR SYSTEM COMPLICATIONS

PIMS – OBJAWY ORAZ POWIKŁANIA KRÓTKO I DŁUGOTERMINOWE ZE STRONY UKŁADU POKARMOWEGO ORAZ SERCOWO-NACZYNIOWEGO

Aleksandra Grudzińska¹ ORCID: 0000-0002-1024-176X, aleksandra-gru@o2.pl

Paulina Dudzińska¹ ORCID: 0000-0001-8314-3784, pauilla134@gmail.com,

Małgorzata Milanowska¹ ORCID 0000-0003-1713-3304, m.milanowska@yahoo.com

Dominika Jarosz¹ ORCID: 0000-0003-1933-0600, d-jagiello@wp.pl

Hanna Tsitko¹ ORCID: 0000-0002-2079-7382, htsitko@gmail.com

¹[Medical University of Lublin](#)

ABSTRACT

PIMS (paediatric inflammatory multisystem syndrome associated with COVID-19 or Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C)) is a new disease classification, occurring in children and young adults associated with the SARS-CoV-2 infection. Although children suffer from COVID-19 infection asymptotically or mildly, long-term complications of the disease may be more severe for them than for adults. Despite the fact that PIMS is a relatively new disease, we already know that it should not be underestimated. In spite of the clinical picture of these complications may resemble Kawasaki Disease (KD), we may notice some differences in laboratory tests (such as reduced number of lymphocytes, decreased platelet count or elevated ferritin levels). Although usually the first symptom of PIMS is high fever, it is followed by symptoms related to the digestive system, present in about 80% of cases. The insidious and severe gastrointestinal symptoms of PIMS can mimic abdominal surgical emergencies, including acute appendicitis, gastrointestinal infections or inflammatory bowel disease. Cardiovascular symptoms occur in approximately 60% of patients with PIMS. Immunomodulatory therapy plays an essential role in the treatment of PIMS. The exact causes of PIMS are recently unknown, however, it is explained as genetic hyperactivation of immunity. In this minireview we summarize the most recent data about this condition, mainly we are focusing on gastrointestinal and cardiovascular symptoms, short/long-term complications and treatment.

Key words: PIMS, Covid-19, MIS-C, Pediatric, Gastrointestinal, Cardiovascular

WSTĘP

PIMS (paediatric inflammatory multisystem syndrome associated with COVID-19, inaczej Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C)) jest to stosunkowo nowa jednostka chorobowa (rozpoznana po raz pierwszy w 2020 roku), występująca u dzieci i młodych dorosłych, związana z przebyłym zakażeniem wirusem SARS-CoV-2. U podłoża PIMS leży prawdopodobnie genetycznie uwarunkowana dysregulacja układu immunologicznego następująca w okresie 2-4 tygodni po przebyciu zakażenia SARS-CoV-2. [1] [2]. Rozpoznanie opiera się na konstelacji objawów klinicznych (w tym gorączki, która jest pierwszym zauważalnym objawem oraz niewydolności wielonarządowej, obecnej w przynajmniej dwóch układach [6]), jak również na rozpoznaniu odchyień w badaniach laboratoryjnych (podwyższone wskaźniki zapalne tj. białko C-reaktywne, prokalcytonina, OB [2], ferrytyna, IL-6, D-dimery, troponina, pro-BNP [6]), po wykluczeniu innych przyczyn. Niezbędnym do postawienia rozpoznania jest związek objawów z przebyłym zakażeniem SARS-CoV-2 lub udokumentowany kontakt z chorym. W przeciwieństwie do ostrej ciężkiej postaci zakażenia COVID-19 (gdzie dominują objawy ze strony układu oddechowego), pacjenci prezentujący PIMS są starsi i mają głównie objawy dysfunkcji przewodu pokarmowego i układu krążenia [15]. Do najczęstszych powikłań należą zaburzenia kardiologiczne (80%), w tym zapalenie mięśnia sercowego z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory, wstrząs, a także tętniaki tętnic wieńcowych [2] oraz nadciśnienie i wysięk osierdziowy [6]. Inne z objawów PIMS to zaburzenia układu pokarmowego (85%) z bólem brzucha, biegunką lub wymiotami. [2] Oprócz dysfunkcji układu sercowo-naczyniowego, zaobserwowano, że w przeciwieństwie do ostrej postaci COVID-19, częściej występują powikłania neurologiczne (silne bóle głowy, apatia, niedowłady lub porażenia nerwów obwodowych) [3]. Mogą występować także powikłania ze strony układu oddechowego (50%), chociaż w przeciwieństwie do izolowanej infekcji COVID-19 występują one zdecydowanie rzadziej. Jeśli występuje niewydolność oddechowa to rozwija się ona wtórnie na podłożu niewydolności układu krążenia. [2]

CZĘSTOŚĆ WYSTĘPOWANIA PIMS

Szacuje się, że występuje on z częstością 1/3000 dzieci zakażonych wirusem SARS-CoV-2, a szczyt zachorowań przypada na 9-10 rok życia [4]. Częściej dotyka on chłopców (male-to-female ratio: 1.73:1) [6]. Śmiertelność PIMS sięga ok. 2%. Częstość występowania PIMS koreluje z zachorowalnością na COVID-19 w danym czasie i regionie. [1]

KRYTERIA ROZPOZNANIA PIMS

W celu postawienia rozpoznania PIMS opracowano 6 kryteriów takich jak: 1) wiek 0-18 lat, 2) gorączka $>38,5^{\circ}\text{C}$ utrzymująca się minimum 3 dni [1], 3) nieprawidłowe wyniki laboratoryjne (podwyższone NT-proBNP, troponina, kreatynina, trójglicerydy, CRP, PCT, ferrytyna, D-dimery; obniżony hematokryt, PLT, limfocyty oraz EF) [12], 4) uszkodzenie wielonarządowe – dysfunkcja co najmniej 2 narządów lub układów, 5) wykluczenie innych przyczyn (posocznica, zespół wstrząsu toksycznego, ostra choroba wirusowa, ostre zapalenie wyrostka robaczkowego i otrzewnej, choroby układowe tkanki łącznej, choroby rozrostowe, nieswoiste zapalenia jelit) [1], 6) stwierdzenie powiązania z wirusem SARS-CoV-2 : dodatni wynik RT-PCR, dodatni wynik testu antygenowego, obecność przeciwciał lub ekspozycja na COVID-19 w poprzednich 4-8 tygodniach (kryterium nie obligatoryjne).[1]

POWIKŁANIA Z UKŁADU POKARMOWEGO

Jednymi z pierwszych i głównych manifestacji PIMS, zaraz po notowanej gorączce są objawy związane z układem pokarmowym, obecne u ok.80% przypadków [6]. Rozróżnienie tych dolegliwości między PIMS a innymi przewlekłymi stanami zapalnymi jelit stanowi niemałe wyzwanie diagnostyczne. Podstępne i ciężkie objawy żołądkowo-jelitowe PIMS mogą naśladować nagłe przypadki chirurgiczne w obrębie jamy brzusznej, w tym ostre zapalenie wyrostka robaczkowego, infekcje żołądkowo-jelitowe lub nieswoiste zapalenie jelit. [5] Typowo u chorych obserwujemy ból brzucha, biegunkę oraz wymioty. W badaniach laboratoryjnych notujemy podwyższone enzymy wątrobowe (33,3%) [6]. W USG widoczne są pogrubienie ściany jelita (27,2%), limfadenopatia(40,8%), wodobrzusze (46,6%), zapalenie krezki (15,5%) oraz hepatosplenomegalia (10,7%). U pacjentów z PIMS, u których wykonano laparotomię zwiadowczą, zauważono zapalenie węzłów chłonnych krezkowych, co przemawia za zakażeniem przewodu pokarmowego [14].

POWIKLANIA ZE STRONY UKŁADU SERCOWO-NACZYNIOWEGO

Objawy ze strony układu sercowo-naczyniowego pojawiają się u ok.60% pacjentów z PIMS [6]. Dysfunkcja lewej komory, niedomykalność zastawki, zajęcie tętnic wieńcowych, wysięk osierdziowy i zapalenie mięśnia sercowego były istotnie częstsze u pacjentów z ciężkim PIMS w porównaniu z pacjentami z postacią łagodną/umiarkowaną. Średnie wartości LVEF wynosiły ok.65% [6]. W badaniu Stasiak A. i wsp. zmiany w zapisie elektrokardiogramu stwierdzono u 21 z 51 badanych pacjentów. Echokardiografia u większości pacjentów wykazała obecność płynu osierdziowego. Ponadto stwierdzono niedomykalność zastawek serca. U 42 pacjentów stwierdzono zmiany w naczyniach wieńcowych w postaci poszerzeń, a nawet tętniaków. Hipokinezę mięśnia sercowego uwidoczniło u ponad 1/4 pacjentów [13]. Zauważalnym powikłaniem długoterminowym jest ubytek w przegrodzie międzyprzedsionkowej typu dołu owalnego. Po 1.tygodniu od hospitalizacji widoczny w ECHO serca u 1,7% chorych, a po 1.miesiącu aż u 7,7% chorych [6]. Częstość hipertrofii lewej komory także wzrastała (od 3,5% po 1. tygodniu do 6,7% po 1. miesiącu od hospitalizacji) [6]. Częstość powikłań sercowych w długoterminowej obserwacji różni się w zależności od badania [6]. W badaniu Bagri i wsp. pacjenci byli obserwowani przez 4–6 tygodni, a zajęcie tętnicy wieńcowej utrzymywało się tylko u jednego z 19,4% pacjentów z nieprawidłowością w tętnicy wieńcowej podczas ostatniej obserwacji [7]. Feldstein i in. wykazali, że po 3–5 miesiącach obserwacji tylko w jednym przypadku w badaniu echokardiograficznym wykryto niedawną ektazję wieńcową, a wyniki dotyczące serca nie były związane z obrazem klinicznym i laboratoryjnym z chwili przyjęcia [8]. Tiwari i in. wykazali, że 37 pacjentów ukończyło 3-miesięczną obserwację, a 6 (16%) z nich miało pewne resztkowe zmiany echokardiograficzne [9]. W badaniu Capone i wsp. u 50 pacjentów bezobjawowych w 6. miesiącu obserwacji w wykonanym badaniu echokardiograficznym u wszystkich z nich wyniki były prawidłowe [10]. Penner i wsp. zgłosili długoterminowe wyniki 46 pacjentów z PIMS, lecz zmiany w tętnicy wieńcowej zauważono zaledwie u 2 pacjentów. Echokardiografia została oceniona jako prawidłowa u 96% pacjentów po 6 miesiącach. Co ciekawe, tej samej kohorcie, w 6-miesięcznej obserwacji, częstymi następstwami były zmęczenie mięśni; następstwa neuropsychiatryczne, takie jak miopatia proksymalna, dysmetria, niepokój i chwiejność emocjonalna [11].

AKTUALNE WYTYCZNE LECZENIA PIMS

W początkowej fazie, gdy nie mamy pewności co do rozpoznania PIMS (obraz kliniczny może przypominać bakteryjne zakażenie inwazyjne, w tym sepsę, zespół wstrząsu toksycznego lub inne choroby bakteryjne, jak niezbyt żołądkowo-jelitowy czy szkarlatynę) włączamy antybiotykoterapię empiryczną [1]. Należy podkreślić, że przy silnym podejrzeniu PIMS, zwłaszcza w przypadku, gdy antybiotykoterapia nie przynosi spodziewanych efektów, wskazane jest jej zaprzestanie [1]. Zasadniczą rolę w leczeniu PIMS odgrywa leczenie immunomodulujące. Jego celem jest zahamowanie odpowiedzi zapalnej, by uniknąć groźnych powikłań PIMS w postaci uszkodzenia serca, w tym tętniaków tętnic wieńcowych. U części pacjentów z łagodnym, samoograniczającym się przebiegiem choroby leczenie objawowe może okazać się wystarczające [1]. Leczeniem I rzutu jest dożylny wlew immunoglobulin [1]. Dawka jest zależna od statusu hemodynamicznego, LVEF i objawów KD (1-2g/kg/dzień – max.70g/dzień) [6]. Pacjenci z wysokimi stężeniami NT-proBNP, troponiny, CRP, mleczanów, ferrytyny, D-dimerów, kreatyniny i niższymi stężeniami PLT, albumin, leukocytów, limfopenią i hiponatremią są narażeni na ryzyko wystąpienia oporności na immunoglobuliny podawane dożylnie [12]. Ponowny, drugi wlew z IVIG u chorych niereagujących na leczenie I rzutu nie jest zalecany [1]. Postępowanie takie można rozważyć u dzieci, u których obraz kliniczny wskazuje wyraźnie na KD [1]. Leczeniem II rzutu są glikokortykosteroidy [1]. Brak poprawy po leczeniu I rzutu u dzieci z PIMS jest trudny do zdefiniowania, mamy jednak pewne wskazania do jego eskalacji. Są nimi: nawrót gorączki lub innych objawów klinicznych albo wskaźniki laboratoryjne nasilającego się stanu zapalnego po upływie 24-36 godz. od zakończenia wlewu IVIG. Czasami jednak już w pierwszej dobie po zastosowaniu IVIG dochodzi do wyraźnego pogorszenia stanu ogólnego czy pojawiania się kolejnych objawów choroby i wówczas należy wdrożyć terapię II rzutu [1]. Sugeruje się, aby u pacjentów w stabilnym stanie klinicznym steroidoterapię rozpoczynać od metyloprednizolonu w dawce 2 x 1 mg/kg (czyli 2 mg/kg/dobę) [1]. Po uzyskaniu normalizacji CRP steroid można zmienić na doustny, a następnie stopniowo redukować dawkę w ciągu 2-3 tygodni [1]. Należy zauważyć, że czas stosowania kortykosteroidów był dłuższy u pacjentów z ciężkim PIMS. [6] Alternatywną formą steroidoterapii są pulsy z metyloprednizolonu w dawce 10-30 mg/kg/dawkę (maksymalna dawka dobową 1000 mg) przez 3-5 kolejnych dni [1]. Steroidoterapia w pulsach powinna być zastosowana u pacjentów we wstrząsie, w ciężkim lub szybko pogarszającym się stanie ogólnym [1]. Leczeniem III rzutu są leki biologiczne: anakinra (inhibitor receptora dla IL-1)(4-10 mg/kg/dobę iv. lub sc. w dawkach podzielonych co 6-12 godz.; leczenie należy kontynuować przez 2-3 tygodnie, stopniowo redukując dawkę; konieczne jest monitorowanie ALT, AST),

tocilizumab (inhibitor receptora dla IL-6) (< 30 kg: dawka 12 mg/kg w 1-godzinym wlewie iv., ≥ 30 kg: dawka 8 mg/kg w 1-godzinym wlewie iv.; dawka maksymalna 800 mg; konieczne jest monitorowanie ALT, AST, trójglicerydów) oraz infliksymab (inhibitor TNF-alfa) (5-10 mg/kg w 2-godzinym wlewie iv.) [1]. Większość pacjentów z PIMS wykazuje skłonność do zakrzepicy i prezentuje cechy nadkrzepliwości w badaniach laboratoryjnych, z tego względu wskazana jest u nich terapia ASA w dawce zależnej od obrazu klinicznego [1].

PODSUMOWANIE

Chociaż PIMS jest stosunkowo nową chorobą to już wiemy, że jej nie należy jej bagatelizować. W przeciwieństwie do ostrej ciężkiej postaci zakażenia COVID-19 (gdzie dominują objawy ze strony układu oddechowego), pacjenci prezentujący PIMS są starsi i mają głównie objawy ze strony przewodu pokarmowego i układu krążenia [15]. Krótkoterminowe powikłania PIMS wskazują, że może być to poważna i zagrażająca życiu choroba. W ich spektrum wchodzi zapalenie mięśnia sercowego z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory, wstrząs, hipotensja, a także tętniaki tętnic wieńcowych [2] oraz nadciśnienie i wysięk osierdziowy [6]. Objawy ze strony układu pokarmowego mogą przyjmować maski chorób zapalnych jelit lub poważnych stanów chirurgicznych, wymagających interwencji operacyjnych. Wyniki długoterminowych badań kontrolnych u pacjentów z PIMS są ograniczone [6]. Zgodnie z aktualną wiedzą leczenie I rzutu opiera się na podaży immunoglobulin, II rzutu na glikokortykosteroidoterapii, a przy ich niepowodzeniu włączana jest terapia biologiczna [1]. Po zakończeniu leczenia ogólne rokowania są dobre (70-97% pacjentów nie miało następstwo choroby, nawet jeśli przechodzili ją w sposób ciężki) [6]. Rekomendowane jest jednak, aby po wyleczeniu pacjenci byli stale kontrolowani, zwłaszcza pod względem powikłań kardiologicznych [6]. Podobnie jak w KD po pewnym czasie od wyleczenia mogą pojawiać się tętniaki tętnic wieńcowych [6].

Bibliografia:

1. Okarska-Napierała M., Ludwikowska K., Książek J. i wsp.: Postępowanie z dzieckiem z wieloukładowym zespołem zapalnym powiązany z COVID-19. Wytoczne ekspertów przy Polskim Towarzystwie Pediatrycznym. Aktualizacja: luty 2021. 2021/Vol. 50/No. 2/1-11 <https://przegladpediatryczny.pl/files/4358.pdf>
2. 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; PMCID: PMC8820574.
3. Yasuhara J, Watanabe K, Takagi H, Sumitomo N, Kuno T. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Pulmonol.* 2021 May;56(5):837-848. doi: 10.1002/ppul.25245. Epub 2021 Jan 11. PMID: 33428826; PMCID: PMC8013394..
4. Howard- Jones AR, Burgner DP, Crawford NW, Goeman E, Gray PE, Hsu P, Kuek S, McMullan BJ, Tosif S, Wurzel D, Bowen AC, Danchin M, Koirala A, Sharma K, Yeoh DK, Britton PN. COVID-19 in children. II: Pathogenesis, disease spectrum and management. *J Paediatr Child Health.* 2022 Jan; 58(1): 4653. doi:10.1111/jpc.15811. Epub 2021 Oct 25. PMID: 34694037; PMCID: PMC8662268.
5. Krawiec P, Opoka-Winiarska V, Pac-Kożuchowska E. Is It Inflammatory Bowel Disease Flare or Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated with COVID-19? *J Clin Med.* 2022 May 13;11(10):2765. doi: 10.3390/jcm11102765. PMID: 35628892; PMCID: PMC9143677.
6. Sezer M. i wsp.: Multisystem inflammatory syndrome in children: clinical presentation, management, and short- and long-term outcomes. *Clin Rheumatol.* 2022 Aug 26;1-10. PMID: 36018446 PMCID: PMC9411826 DOI: 10.1007/s10067-022-06350-5
7. Bagri NK, Deepak RK, Meena S, Gupta SK, Prakash S, Setlur K, Satapathy J, Chopra K, Upadhyay AD, Ramakrishnan S, Lodha R, Dar L, Trikha A, Kabra SK. Outcomes of multisystem inflammatory syndrome in children temporally related to COVID-19: a longitudinal study. *Rheumatol Int.* 2022 Mar;42(3):477-484. doi: 10.1007/s00296-021-05030-y. Epub 2021 Oct 19. PMID: 34665296; PMCID: PMC8524205.
8. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF, Newburger JW, Kleinman LC, Heidemann SM, Martin AA, Singh AR, Li S, Tarquinio KM, Jaggi P, Oster ME, Zackai SP, Gillen J, Ratner AJ, Walsh RF, Fitzgerald JC, Keenaghan MA, Alharash H, Doymaz S, Clouser KN, Giuliano JS Jr, Gupta A, Parker RM, Maddux AB, Havalad V, Ramsingh S, Bukulmez H, Bradford TT, Smith LS, Tenforde MW, Carroll CL, Riggs BJ, Gertz SJ, Daube A, Lansell A, Coronado Munoz A, Hobbs CV, Marohn KL, Halasa NB, Patel MM, Randolph AG; Overcoming COVID-19 Investigators; CDC COVID-19 Response Team. Multisystem

- Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N Engl J Med.* 2020 Jul 23;383(4):334-346. doi: 10.1056/NEJMoa2021680. Epub 2020 Jun 29. PMID: 32598831; PMCID: PMC7346765.
9. Tiwari A, Balan S, Rauf A, Kappanayil M, Kesavan S, Raj M, Sivadas S, Vasudevan AK, Chickermane P, Vijayan A, John ST, Ck S, Krishnan RA, Sudhakar A. COVID-19 related multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C): a hospital-based prospective cohort study from Kerala, India. *BMJ Paediatr Open.* 2021 Oct 18;5(1):e001195. doi: 10.1136/bmjpo-2021-001195. PMID: 34693035; PMCID: PMC8523964.
10. Capone CA, Misra N, Ganigara M, Epstein S, Rajan S, Acharya SS, Hayes DA, Kearney MB, Romano A, Friedman RA, Blaufox AD, Cooper R, Schleien C, Mitchell E. Six Month Follow-up of Patients With Multi-System Inflammatory Syndrome in Children. *Pediatrics.* 2021 Oct;148(4):e2021050973. doi: 10.1542/peds.2021-050973. Epub 2021 Jul 29. PMID: 34326176.
11. Penner J, Abdel-Mannan O, Grant K, Maillard S, Kucera F, Hassell J, Eyre M, Berger Z, Hacoheh Y, Moshal K; GOSH PIMS-TS MDT Group. 6-month multidisciplinary follow-up and outcomes of patients with paediatric inflammatory multisystem syndrome (PIMS-TS) at a UK tertiary paediatric hospital: a retrospective cohort study. *Lancet Child Adolesc Health.* 2021 Jul;5(7):473-482. doi: 10.1016/S2352-4642(21)00138-3. Epub 2021 May 25. PMID: 34043958..
12. Stasiak A., Perdas E., Smolewska E.: Risk factors of a severe course of pediatric multi-system inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19. *Eur J Pediatr* 2022 Oct;181(10):3733-3738. PMID: 35948653 PMCID: PMC9364844 DOI: 10.1007/s00431-022-04584-8. Epub 2022 Aug 10.
13. Stasiak A., Kędziora P., Kierzkowska B., Niewiadomska-Jarosik K., Perdas E., Smolewska E.: Changes in the cardiovascular system in children with pediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19 - A single center experience. *Int J Cardiol* 2022 Aug 15;361:126-133. PMID: 35577166 PMCID: PMC9106401 DOI: 10.1016/j.ijcard.2022.05.030. Epub 2022 May 14.
14. Rowley AH.: Understanding SARS-CoV-2-related multisystem inflammatory syndrome in children. *Nat Rev Immunol.* 2020Aug;20(8):453-454. doi:10.1038/s41577-020-0367-5. PMID:32546853; PMCID:PMC7296515.
15. Radia T., Williams N., Agrawal P., Harman K., Weale J., Cook J., Gupta A.: Multi-system inflammatory syndrome in children & adolescents (MIS-C): A systematic review of clinical features and presentation. *Paediatr Respir Rev.* 2021Jun;38:51-57. PMID:32891582; PMCID:PMC7417920. DOI:10.1016/j.prrv.2020.08.001. Epub2020Aug11