

Katarzyna Mazur-Melewska^{1*}, Anna Mania^{1*}, Paweł Małecki¹, Iwona Klimecka²,
Alicja Bartkowska-Śniatkowska³, Waldemar Bobkowski⁴, Marek Niedziela²,
Wojciech Służewski¹, Magdalena Figlerowicz¹

Otrzymano: 16.07.2020
Zaakceptowano: 19.10.2020
Opublikowano: 31.12.2020

Zespół Kawasaki u dzieci z regionu Wielkopolski w dobie pierwszej fali pandemii COVID-19

Kawasaki-like syndrome in children from Greater Poland during the first wave of COVID-19 pandemic

¹ Klinika Chorób Zakaźnych i Neurologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Poznań, Polska

² Klinika Endokrynologii i Reumatologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Poznań, Polska

³ Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii Pediatrycznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Poznań, Polska

⁴ Klinika Kardiologii Pediatrycznej, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Poznań, Polska

* Autorzy równorzędni.

Adres do korespondencji: Katarzyna Mazur-Melewska, Klinika Chorób Zakaźnych i Neurologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań, tel.: +48 61 849 16 52, e-mail: katarzynamelewska@ump.edu.pl

Streszczenie

Zespół Kawasakiego stanowi ostry proces chorobowy wywołany przez układowe zapalenie naczyń krwionośnych, który dotyka głównie dzieci poniżej 5. roku życia. W krajach rozwiniętych jest główną przyczyną choroby wieńcowej nabytej w dzieciństwie. Obecnie, w dobie pandemii COVID-19, obserwuje się wzrost częstości występowania zachorowań analogicznych do zespołu Kawasakiego (*Kawasaki-like syndrome*), najprawdopodobniej związany z zakażeniem SARS-CoV-2. Celem niniejszego badania była analiza częstości występowania i przebiegu zespołu analogicznego do choroby Kawasakiego u dzieci hospitalizowanych na oddziale zakaźnym przeznaczonym do diagnostyki nowego koronawirusa w czasie „pierwszej fali” pandemii COVID-19. W okresie 6 tygodni pandemii chorobę Kawasakiego stwierdzono u 6 dzieci. U 3 pacjentów wywiad dotyczący okresu przed przyjęciem do szpitala wskazywał na kontakt epidemiologiczny z osobą podejrzaną o COVID-19. U 1 chorej z tej grupy potwierdzono badaniami serologicznymi zakażenie SARS-CoV-2 (pacjentka mieszkająca w centrum epidemii). U 3 nie stwierdzono żadnej etiologii bakteryjnej i wirusowej. **Wnioski:** Na podstawie przeprowadzonej analizy porównującej liczbę zachorowań w okresie „wiosennej fali” pandemii SARS-CoV-2 w stosunku do lat poprzednich stwierdzono zwiększoną zachorowalność na zespół Kawasakiego u dzieci z regionu Wielkopolski, podobną do raportowanej przez lekarzy z różnych krajów Europy. Średni wiek pacjentów z chorobą Kawasakiego był wyższy, niż dotychczas obserwowano. Analiza postaci klinicznych choroby opisanych pacjentów pokazała całe jej spektrum – od niepełnej choroby Kawasakiego, poprzez formy pełnoobjawowe, aż do zespołu wstrząsowego oraz pediatrycznego wieloukładowego zespołu zapalnego. Ocena ryzyka oporności na immunoglobuliny za pomocą skal Kobayashiego i Egamiiego nie miała wartości predykcyjnej u pacjentów z chorobą Kawasakiego w okresie COVID-19.

Słowa kluczowe: COVID-19, choroba Kawasakiego, MIS-C, dzieci

Abstract

Kawasaki disease is an acute disease caused by systemic vasculitis, which predominantly affects children younger than 5 years of age. It is the leading cause of acquired coronary artery disease in childhood in developed countries. Currently, in the era of COVID-19, an increased number of cases, most likely related to SARS-CoV-2, are being observed. Our study aimed to describe the incidence and course of Kawasaki-like syndrome in patients admitted to the Polish department of infectious diseases during the first wave of COVID-19 pandemic. We identified 6 children with Kawasaki disease within almost 6 weeks of the pandemic. Medical history of 3 children showed contact with a person suspected of SARS-CoV-2 infection. One patient had confirmed SARS-CoV-2 serology (a female patient who lived in the epidemic centre). We did not confirm any bacterial or viral aetiology in 3 patients. **Conclusions:** Based on the conducted analysis comparing the number of cases during the “spring wave” of SARS-CoV-2 pandemic compared to previous years, an increased incidence of Kawasaki syndrome among children from the Greater Poland was found, similar to that reported by doctors from various European countries. The mean age of patients with Kawasaki disease was higher than previously reported. Analysis of clinical forms in our patients showed the entire spectrum from incomplete Kawasaki disease to full blown Kawasaki disease shock syndrome and multisystem inflammatory syndrome in children. The risk assessment of immunoglobulin resistance using the Kobayashi and Egami scores had no predictive value in patients with Kawasaki disease during the COVID-19 period.

Keywords: COVID-19, Kawasaki disease, MIS-C, children

WPROWADZENIE

W grudniu 2019 roku w mieście Wuhan w prowincji Hubei w Chinach zidentyfikowano nowy typ koronawirusa, który stał się odpowiedzialny za występowanie zapalenia płuc o ciężkim przebiegu. Wirus szybko się rozprzestrzenił, wywołując pandemię. W ciągu kilku tygodni w wielu krajach na całym świecie zaczęto obserwować rosnącą liczbę osób zakażonych. W lutym 2020 roku Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization, WHO) nadała nowej chorobie nazwę COVID-19 (*coronavirus disease 2019*), nawiązując do roku pojawienia się koronawirusa⁽¹⁾. Sam patogen nazwano koronawirusem 2 zespołu ciężkiej ostrej niewydolności oddechowej (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*, SARS-CoV-2). W dniu 11 marca 2020 roku WHO ogłosiła pandemię COVID-19⁽²⁾. Od 31 grudnia 2019 do 15 lipca 2020 roku na świecie potwierdzono 13 150 645 przypadków COVID-19 oraz 574 464 zgony. W analogicznym okresie w Polsce stwierdzono 38 721 przypadków COVID-19, w wyniku których zmarły 1594 osoby. Od marca 2020 roku, zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia, w Polsce obowiązuje stan epidemiczny⁽³⁾. Badania epidemiologiczne z wielu krajów przedstawiają dzieci jako grupę o minimalnym znaczeniu medycznym w globalnej pandemii COVID-19 ze względu na małą liczbę potwierdzonych przypadków tej choroby wśród dzieci. W Stanach Zjednoczonych osoby poniżej 18. roku życia stanowiły tylko 1,7% przypadków zakażenia SARS-CoV-2 w skali kraju⁽⁴⁾. Podobne dane uzyskano też z innych krajów: Chiny – 1%, Holandia – 1,1% i Wielka Brytania – 2%⁽⁵⁻⁷⁾. Niski odsetek dzieci z pozytywnym wynikiem zakażenia może być efektem

dwóch zjawisk: niskiej podatności dzieci na SARS-CoV-2 oraz większej liczby przypadków o przebiegu bezobjawowym w stosunku do osób dorosłych. Właściwa odpowiedź nie jest jeszcze znana z uwagi na małą liczbę badań populacyjnych oraz nieznanne czynniki ryzyka⁽⁸⁾. Największa jak dotąd analiza pacjentów pediatrycznych, obejmująca ponad 2000 dzieci z COVID-19 z Chin, wykazała, że nasilenie choroby wahało się od bezobjawowego do krytycznego, ale ryzyko ciężkich i krytycznych przebiegów wynosiło odpowiednio 5% i 0,6%⁽⁹⁾. Pod koniec kwietnia 2020 roku brytyjscy lekarze opublikowali jednak ostrzegawcze doniesienie o rosnącej liczbie dzieci z objawami klinicznymi podobnymi do choroby Kawasaki (*Kawasaki disease*, KD) czy zespołu wstrząsu toksycznego⁽¹⁰⁾. W maju 2020 roku pojawiły się kolejne opracowania dotyczące dzieci z innych części świata prezentujących ze zwiększoną częstością podobny zespół objawów⁽¹¹⁾. Choroba otrzymała nazwę związanego z COVID-19 wieloukładowego zespołu zapalnego u dzieci (*multisystem inflammatory syndrome in children*, MIS-C), ale jest również określana jako pediatryczny wieloukładowy zespół zapalny (*paediatric multisystem inflammatory syndrome*, PMIS), pediatryczny zapalny zespół wieloukładowy (*paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2*, PIMS-TS) i pediatryczny zespół hiperzapalny⁽¹¹⁾.

Rozpoznanie KD opiera się na obrazie klinicznym obejmującym gorączkę trwającą powyżej 5 dni ze współtowarzyszącymi co najmniej czterema spośród niżej wymienionych objawów, których nie można wytłumaczyć innym procesem chorobowym:

- wielopostaciowa, niepęcherzykowa wysypka skórna, najczęściej zlokalizowana na tułowiu;
- nieropne, obustronne zapalenie spojówek;

Częstość występowania	Objawy kliniczne	Badania laboratoryjne	Badania obrazowe
Zawsze	Uporczywa gorączka >38,5°C	Nieprawidłowe stężenie fibrynogenu Brak innych niż SARS-CoV-2 przyczyn infekcyjnych odpowiedzialnych za stwierdzone objawy Wysokie stężenie CRP Wysokie stężenie D-dimerów Wysokie stężenie ferrytyny Hipoalbuminemia Limfopenia	EKG i ECHO • Myocarditis • Valvulitis • Obecność płynu w osierdziu • Poszerzenie tętnic wieńcowych
Bardzo często	Hipotensja Hipoksemia	Neutrofilia	RTG klatki piersiowej • Zagęszczenia mięszone płuc • Płyn w opłucnej
Często	Bóle brzucha Splątanie Zapalenie spojówek Kaszel Biegunka Bóle głowy Limfadenopatia Zmiany w obrębie błon śluzowych Obrzęk szyi Wysypka Ból gardła Obrzęki stóp i rąk Omdlenie Wymioty	Wykładniki ostrego uszkodzenia nerek Niedokrwistość Koagulopatia Wysokie stężenie IL-10 oraz IL-6 (o ile dostępne) Białkomoc Wysoka aktywność kinazy kreatynowej Wysoka aktywność dehydrogenazy mleczanowej Hipertriglicerydemia Wysokie stężenie troponiny Trombocytopenia Wysoka aktywność aminotransferaz	USG jamy brzusznej • Cechy zapalenia jelit • Wodobrzusze • Limfadenopatia • Hepatosplenomegalia
CRP – C-reactive protein, białko C-reaktywne; ECHO – badanie echokardiograficzne; EKG – badanie elektrokardiograficzne; IL – interleukina; RTG – badanie rentgenograficzne; USG – badanie ultrasonograficzne.			

Tab. 1. PIMS-TS – obraz kliniczny, wyniki badań laboratoryjnych oraz obrazowych⁽¹²⁾

- zmiany na kończynach (w fazie ostrej przyjmujące obraz obrzęku lub rumienia dłoni bądź stóp, w fazie zdrowienia – płatowego złuszczenia naskórka);
- powiększenie węzłów chłonnych szyjnych (co najmniej jeden węzeł powyżej 1,5 cm);
- zmiany na wargach i śluzówkach jamy ustnej (popękane wargi, „malinowy język”⁽¹¹⁾).

Diagnoza nowej jednostki chorobowej – PIMS-TS – na podstawie wstępnej definicji zaproponowanej w maju 2020 roku przez Royal College of Paediatrics and Child Health (RCPCH) bazuje na cechach kliniczno-laboratoryjnych (tab. 1). Ze względu na podobieństwo objawów PIMS-TS obejmuje chorych z KD⁽¹²⁾.

Celem niniejszego badania była analiza częstości występowania i przebiegu KD u dzieci hospitalizowanych na oddziale zakaźnym przeznaczonym do diagnostyki nowego koronawirusa w czasie pandemii COVID-19.

MATERIAŁ I METODY

Retrospektywnie przeanalizowano dokumentację medyczną pacjentów, u których stwierdzono objawy typowe dla KD, przyjętych do Kliniki Chorób Zakaźnych i Neurologii Dziecięcej Szpitala im. Karola Jonschera w Poznaniu w okresie od 15 kwietnia do 31 maja 2020 roku. Oddział znajduje się w obrębie szpitala trzeciego stopnia referencji, należącego do struktur Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, i zapewnia opiekę medyczną dzieciom z podejrzeniem zakażenia SARS-CoV-2 z województwa wielkopolskiego. Dane zebrano od pacjentów w wieku 0–18 lat. Diagnostykę wieloukładowego zespołu zapalnego oparto na kryteriach zawartych w publikacji Royal College of Paediatrics and Child Health⁽¹²⁾. Do badania zakwalifikowano dzieci z przedłużającą się gorączką, klinicznymi wykładnikami dysfunkcji jednego lub wielu narządów, laboratoryjnymi wykładnikami zapalenia: neutrofilią, limfopenią, podwyższonym stężeniem białka C-reaktywnego (*C-reactive protein*, CRP). Uwzględniono również dzieci spełniające kryteria pełnego lub częściowego KD. U wszystkich pacjentów przeprowadzono diagnostykę pod kątem SARS-CoV-2. Z analizy wykluczono pacjentów, u których uzyskano dodatni wynik testu na obecność patogenów zakaźnych, które mogą wpływać na chorobę.

Ocena kliniczna analizowanych pacjentów

Dane demograficzne, dane przedstawiające objawy i historię kontaktu z potwierdzonymi lub podejrzanymi przypadkami COVID-19 uzyskano z dokumentacji medycznej szpitala. Wszystkie przeprowadzone działania były częścią rutynowych procedur diagnostyczno-terapeutycznych i zostały udokumentowane w aktach pacjentów.

Badania laboratoryjne

Badania laboratoryjne obejmujące liczbę leukocytów, neutrofilii, erytrocytów i trombocytów, stężenia: CRP, fibrynogenu,

D-dimerów, troponiny, albuminy, prokalcytoniny, kinazy fosfokreatynowej, ferrytyny, N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B (*N-terminal pro-brain natriuretic peptide*, NT-proBNP), troponiny oraz aktywność aminotransferazy alaninowej (*alanine transaminase*, ALT) i asparaginianowej (*aspartate transaminase*, AST) były rutynowo wykonywane w Laboratorium Centralnym Szpitala im. Karola Jonschera w Poznaniu. W tym samym miejscu przeprowadzono również badania bakteriologiczne krwi, moczu i wymazu z gardła oraz analizę aspiratów z jamy nosowo-gardłowej w kierunku grypy oraz zakażenia syncytialnym wirusem oddechowym (*respiratory syncytial virus*, RS). Panel krwi Multiplex PCR, obejmujący 21 wirusów generujących zakażenia pediatryczne, został wykonany w Instytucie Genetyki Sądowej w Bydgoszczy.

Badania obrazowe

U wszystkich dzieci wykonano badanie radiologiczne (RTG) klatki piersiowej, elektrokardiogram (EKG) i echokardiogram (ECHO) oraz ultrasonografię jamy brzusznej (USG). Ze względu na warunki izolacji badania ECHO i USG przeprowadzono za pomocą dostępnego na oddziale aparatu USG (Samsung HS40) przy użyciu sondy wypukłej CA2-8AD: 2–8 MHz, sondy liniowej LA3-16AD: 3–16 MHz i sondy fazowanej PN2-4: 2–4 MHz. Badania zostały wykonane przez niezależnych specjalistów z dziedzin radiologii i kardiologii.

Potwierdzenie SARS-CoV-2

U pacjentów pobrano wymaz z jamy nosowo-gardłowej i wykonano testy na obecność kwasów nukleinowych SARS-CoV-2 przy użyciu ilościowego testu reakcji łańcuchowej polimerazy (*polymerase chain reaction*, PCR) z odwrotną transkryptazą. Badania przeprowadzono w laboratoriach współpracujących z Państwową Inspekcją Sanitarną w Poznaniu. Dodatkowo wykonano również test jakościowego oznaczenia przeciwciał przeciwko SARS-CoV-2 (IgA i IgG) za pomocą testu immunochromatograficznego (Katedra Immunologii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu).

Leczenie

Jako postępowanie lecznicze pierwszej linii u wszystkich pacjentów zastosowano dożylny wlew immunoglobuliny nieswoistej (*intravenous immunoglobulin*, IVIG) w dawce 2 g/kg m.c./1–2 dni z równoczesnym podaniem kwasu acetylosalicylowego w dawce 50–80 mg/kg m.c./dobę. Podaż wysokich dawek kwasu acetylosalicylowego utrzymywano do 48 godzin po ustąpieniu stanu gorączkowego, a następnie kontynuowano leczenie w dawce 3–5 mg/kg m.c./dzień w celu utrzymania efektu przeciwplateletowego. Pacjenci, u których wystąpił nawrót objawów w krótkim czasie (3–7 dni) po terapii pierwszej linii, otrzymali dodatkowo drugie podanie IVIG (1–2 g/kg). U 1 dziewczynki, u której wystąpiła oporność na leczenie immunoglobulinami, zastosowano terapię drugiej linii:

Parametr	Przypadek 1	Przypadek 2	Przypadek 3	Przypadek 4	Przypadek 5	Przypadek 6	
Płeć	M	M	M	K	M	K	
Wiek	4 lata	12 miesięcy	18 miesięcy	7 lat i 0 miesięcy	6 miesięcy	13 lat i 4 miesiące	
Czynniki ryzyka	HIV+, stan po operacji PDA	Brak	Brak	Brak	Brak	Brak	
Obraz kliniczny	Gorączka [dni]	6	5	6	5	4	6
	Zapalenie spojówek	Nie	Nie	Tak	Nie	Nie	Tak
	Wysypka	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
	Zapalenie śluzówek	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak
	Zmiany na kończynach	Spęlanie skóry wokół paznokci	Spęlanie skóry wokół paznokci	Nie	Obrzęki dłoni i kostek	Nie	Nie
	Limfadenopatia	Szyjna	Szyjna, podżuchwowa	Szyjna, podżuchwowa	Szyjna, podżuchwowa	Szyjna	Szyjna, podżuchwowa, brzuszna
	Zapalenie stawów	Nie	Nie	Nie	Tak	Nie	Nie
	Zaburzenia sercowo-naczyniowe	Szmer skurczowy, tachykardia	Nie	Szmer skurczowy	Tachykardia	Tachykardia	Hipotensja
Objawy niespecyficzne przed przyjęciem na oddział	Wymioty	Biegunka	Zapalenie gardła, katar	Bóle mięśniowe	Wymioty, rozdrażnienie	Obrzęk ślinianek	
Analiza badań laboratoryjnych	OB [mm/h]	115	140	Nd.	30	35	95
	Leukocyty [$\times 10^3/\mu\text{l}$]	4,55	12,82	15,4	16,6	9,17	13,96
	Neutrofilia [%]	30	72,0	64,9	91,3	82,1	88,3
	Erytrocyty [$\times 10^6/\mu\text{l}$]	4,47	3,36	4,07	3,28	3,43	3,18
	Trombocyty [$\times 10^3/\mu\text{l}$]	221	244	473	187	615	151
	CRP [mg/dl]	3,47	12,92	12,84	24,69	17,38	31,25
	Prokalcytonina [ng/ml]	0,42	1,13	0,22	24,5	2,2	72
	D-dimery [mg/l]	6,61	3,71	31,86	38,32	26,8	1,41
	Fibrynogen [mg/dl]	308	855	694	248	567	600
	Ferrytyna [ng/ml]	780	Nd.	Nd.	12 623	187	1335
	Interleukina-6 [ng/ml]	Nd.	Nd.	Nd.	65	241	Nd.
	CK [U/l]	93	38	67	61	75	87
	Troponina [ng/l], N < 9	187,3	2,9	1,1	153,4	3,2	1322,7
	NT-proBNP [pg/ml], N < 100	68,3	10	23,2	305,4	295,7	2101,2
	Albumina [mg/dl], N = 3500–5200	3009	2906	Nd.	2725	3482	2305
	ALT [IU/l]	10	9	399	9	53	88
	AST [IU/l]	38	30	282	56	53	91
	LDH [IU/l]	507	291	309	899	244	232
Na [mmol/l]	134	136	134	137		123	
TG [mg/dl], N = 30–105	150	Nd.	Nd.	159	157	252	
Posiew	Krwi	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.
	Moczu	Neg.	Nd.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.

Tab. 2. Charakterystyka kliniczno-laboratoryjna pacjentów z KD w chwili przyjęcia na oddział zakaźny w okresie epidemii SARS-CoV-2

Echokardiografia	LV = 3,2/1,9 cm; SF = 41%; LVEF = 74%	LV = 2,6/1,5 cm; SF = 42%; LVEF = 76%	LV = 2,9/1,9 cm; IVS = 0,5 cm; LVEF = 62%; wysięk osierdziowy 3,5–4 mm	LV = 4,2/2,3 cm; SF = 44%; LVEF = 76% (z-score = +1,95); LAD 0,3 cm; wysięk osierdziowy 2 mm	LV = 2,4/1,4 cm; SF = 42%; LVEF = 75%	LV = 4,4/3,2 cm (z-score = 0,23/1,57); SF = 27%; LVEF = 52%; IVS; odcinkowe zaburzenia kurczliwości
RTG płuc	Bez odchyień	Zapalenie płuc	Zapalenie płuc	Zapalenie płuc	Zapalenie płuc	Zapalenie płuc, płyn opłucnowy
USG brzucha	Powiększenie węzłów chłonnych krezkowych, płyn w jamie otrzewnej	Bez odchyień	Hiperechogeniczny miąsż wątroby, hepatomegalia	Bez odchyień	Bez odchyień	Hepatomegalia; cholecystitis, hiperechogeniczna struktura nerek, płyn w jamie otrzewnej
Wymaz z nosogardła – panel patogenów oddechowych	RSV – neg.; grypa – neg.; <i>Streptococcus pyogenes</i> – neg.	RSV – neg.; grypa – neg.; <i>Streptococcus pyogenes</i> – neg.	RSV – neg.; grypa – neg.; <i>Streptococcus pyogenes</i> – neg.	RSV – neg.; grypa – neg.	RSV – neg.; grypa – neg.; <i>Streptococcus pyogenes</i> – neg.	RSV – neg.; grypa – neg.; <i>Streptococcus pyogenes</i> – neg.
Wymaz z nosogardła w kierunku SARS-CoV-2	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.
Multiplex PCR panel – krew	EBV – poz.	Nd.	Neg.	HHV-6 – poz.; <i>parvovirus B19</i> – poz.	Neg.	Neg.
Badanie serologiczne SARS-CoV-2	IgA	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Poz.
	IgG	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Poz.
Kontakt z osobą podejrzaną lub chorą na COVID-19	Nie	Tak	Nie	Tak	Nie	Tak
Leczenie	IVIg	Tak	Tak	Tak (2 cykle)	Tak (2 cykle)	Tak (2 cykle)
	Kwas acetylosalicylowy	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
	IVMP	Nie	Nie	Nie	Tak	Nie
Skala ryzyka Kobayashiego	1	3	3	4	6	5
Skala ryzyka Egamięgo	1	2	3	2	1	4
Odpowiedź kliniczna na IVIG	Tak	Tak	Tak, nawrót gorączki po 7 dniach	Oporność/rozwój MIS-C	Tak	Tak
Ewaluacja kliniczna	KD	Niekompl. KD	KD	KD/MIS-C	Niekompl. KD	KDSS

ALT – alanine transaminase, aminotransferaza alaninowa; **AST** – aspartate transaminase, aminotransferaza asparaginianowa; **CK** – creatinine kinase, kinaza kreatynowa; **CRP** – C-reactive protein, białko C-reaktywne; **EBV** – Epstein-Barr virus, wirus Epsteina-Barr; **HHV-6** – human herpesvirus 6, ludzki wirus herpes typu 6; **HIV** – human immunodeficiency virus, ludzki wirus niedoboru odporności; **IgA** – immunoglobulina A; **IgG** – immunoglobulina G; **IVIg** – intravenous immunoglobulin, immunoglobulina nieswoista we wlewie dożylnym; **IVMP** – dożylny metyloprednizolon; **IVS** – interventricular septum, przegroda międzykomorowa; **KD** – Kawasaki disease, zespół Kawasakiego; **KDSS** – Kawasaki disease shock syndrome, zespół wstrząsu związanego z chorobą Kawasakiego; **LAD** – left anterior descending artery, lewa tętnica przednia zstępująca; **LDH** – lactate dehydrogenase, dehydrogenaza mleczanowa; **LV** – left ventricle, lewa komora; **LVEF** – left ventricular ejection fraction, frakcja wyrzutowa lewej komory; **MIS-C** – multisystem inflammatory syndrome in children, zespół uogólnionej reakcji zapalnej u dzieci; **Na** – sód; **nd.** – nie dotyczy (nie wykonywano); **neg.** – ujemny; **niekompl.** – niekompletny; **NT-proBNP** – N-terminal pro-brain natriuretic peptide, N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B; **OB** – odczyn Biernackiego; **PDA** – patent ductus arteriosus, przetrwały przewód tętniczy; **poz.** – dodatni; **RSV** – respiratory syncytial virus, syncytialny wirus oddechowy; **SF** – short fold, załamek krótki; **TG** – triglicerydy.

Tab. 2. Charakterystyka kliniczno-laboratoryjna pacjentów z KD w chwili przyjęcia na oddział zakaźny w okresie epidemii SARS-CoV-2 (cd.)

metyloprednizolon dożylnie (intravenous methylprednisolone, IVMP) 30 mg/kg/dobę przez 3 kolejne dni^(13–15). Wobec braku efektu steroidoterapii i dalszego rozwoju MIS-C wdrożono leczenie cyklosporyną, uzyskując stopniową poprawę. Odpowiedź na terapię zdefiniowano jako poprawę parametrów życiowych i normalizację wyników badań krwi.

Analiza czynników ryzyka oporności na IVIG

Retrospektywnie przeanalizowano możliwość prognozowania ryzyka oporności na terapię pierwszej linii,

wykorzystując do tego celu opracowane dla dzieci azjatyckich skale Kobayashiego i Egamięgo^(15,16). Oporność na terapię immunoglobulinami rozpoznawano w przypadku utrzymywania się gorączki pomimo dwukrotnej podaży dożylniej pełnej dawki preparatu oraz w sytuacji nawrotu dolegliwości po pełnym wyzdrowieniu pacjenta.

Analiza statystyczna

Do oceny statystycznej danych epidemiologicznych użyto GraphPad Prism (wersja 7 dla Windows; GraphPad

Software Inc.). Dane wyrażono jako wartość średnią \pm błąd standardowy średniej.

WYNIKI

W analizowanym okresie u 6 dzieci hospitalizowanych na oddziale zakaźnym stwierdzono w momencie przyjęcia objawy uprawniające do rozpoznania KD. Pięcioro pacjentów było immunokompetentnych, bez wcześniejszych czynników ryzyka. Jeden chłopiec z wertykalnym zakażeniem ludzkim wirusem niedoboru odporności (*human immunodeficiency virus*, HIV) urodził się z wrodzoną wadą serca i był operowany we wczesnym dzieciństwie. Wszyscy pacjenci zostali przyjęci do Kliniki Chorób Zakaźnych i Neurologii Dziecięcej z podejrzeniem COVID-19 z powodu utrzymującej się od kilku dni gorączki i braku efektu empirycznej antybiotykoterapii. Wiek chorych wahał się od 6 miesięcy do 13 lat (średnio $4,55 \pm 5,49$ roku). U wszystkich dzieci przy przyjęciu występowały wysypka plamisto-grudkowa, limfadenopatia, głównie szyjna. U pojedynczych pacjentów towarzyszyło jej zajęcie okolic podżuchwowych i brzusznych. Węzły nie były bolesne, a skóra na nich nie była zmieniona zapalnie. U 5 pacjentów wystąpiło zapalenie błony śluzowej jamy ustnej i warg, a u 3 nieropne zapalenie spojówek. Pięcioro dzieci prezentowało objawy sercowo-naczyniowe, takie jak tachykardia i niedociśnienie tętnicze (tab. 2). Dodatkowo u pojedynczych osób występowały niespecyficzne objawy, takie jak wymioty, bóle mięśni, ból gardła i powiększenie ślinianek.

Szczegółową analizę wyników biochemicznych pacjentów przedstawiono w tab. 2. Wszyscy chorzy prezentowali laboratoryjne markery zapalenia, takie jak: podwyższone stężenie CRP (5 osób), neutrofilia (5), limfopenia (5), podwyższone stężenia fibrynogenu i D-dimerów (4), zwiększona aktywność ferrytyny (4) i hipoalbuminemia (6). U 2 chorych stwierdzono dodatnie wyniki badania krwi metodą PCR Multiplex dla patogenów takich jak wirus Epsteina-Barr, parwowirus B19, ludzki herpeswirus 6, jednak dzieci te nie wykazywały objawów specyficznych dla stwierdzonych infekcji. U 4 pozostałych pacjentów badanie to nie wykazało zakażenia. U wszystkich analizowanych pacjentów wykonano badania bakteriologiczne krwi, gardła i moczu, uzyskując wyniki jałowe. Również badania aspiratu z jamy nosowo-gardłowej w kierunku typowych patogenów były ujemne.

U wszystkich pacjentów pobrano głęboki wymaz z nosogardła w celu wykonania testu PCR w kierunku zakażenia SARS-CoV-2, uzyskując wyniki ujemne. Wykonane u 6 pacjentów testy immunoenzymatyczne potwierdziły u 1 osoby obecność przeciwciał w kierunku SARS-CoV-2 (IgA i IgG). U 3 pacjentów występował w wywiadzie epidemiologicznym możliwy kontakt z osobami dodatnimi lub podejrzanymi o zakażenie SARS-CoV-2 (2 dzieci – rodzice, którzy byli poddani kwarantannie; 1 dziecko – mieszkające w obszarze lokalnej epidemii).

Przeprowadzona diagnostyka potwierdziła u 6 opisywanych osób obecność radiologicznych cech zapalenia płuc, jakkolwiek nie u wszystkich chorych występowały kliniczne

objawy infekcji dróg oddechowych. W badaniu USG jamy brzusznej u 3 pacjentów stwierdzono obecność płynu otrzewnowego, u 2 – powiększenie wątroby, u 1 – hiperechogeniczną strukturę nerek.

Echokardiografia wykonana u wszystkich pacjentów wykazała prawidłową kurczliwość mięśnia sercowego u 5 dzieci. U 1 pacjentki, u której wystąpiła hipotonia, stwierdzono echokardiograficznie upośledzoną kurczliwość mięśnia sercowego oraz zmniejszoną frakcję wyrzutową. Dziewczynka ta spełniała kryteria rozpoznania zespołu wstrząsu związanego z KD i prezentowała objawy kliniczne hipoperfuzji. W ostrym stanie chorobowym pacjenci nie wykazywali rozwoju tętniaków; jednak ze względu na ryzyko ich wystąpienia u wszystkich dzieci wdrożono system regularnych kontroli, obejmujący minimalnie czas 6–8 tygodni po przetoczeniu immunoglobulin.

Po rozpoznaniu KD u wszystkich pacjentów wdrożono leczenie dożylnym preparatem immunoglobuliny nieswoistej. U 4 chorych nastąpiła poprawa kliniczna, można było kontynuować leczenie kwasem acetylosalicylowym w zmniejszonej dawce. U 5. dziecka po tygodniu nastąpił nawrót gorączki; chłopiec otrzymał dodatkową infuzję IVIG z dobrymi efektami. U 1 chorej zaobserwowano wystąpienie oporności na immunoglobuliny oraz brak odpowiedzi klinicznej na podanie wysokich dawek IVMP, uzyskując stopniową poprawę stanu ogólnego.

Wykorzystując wyniki retrospektywne, podjęto próbę oceny pacjentów pod kątem ryzyka wystąpienia oporności na IVIG z zastosowaniem skal Kobayashiego i Egamięgo. Korzystając z punktacji opracowanej przez Kobayashiego, wyodrębniono z grupy 2 chorych z wynikiem wyższym niż 4, co wskazywało na zwiększone ryzyko braku odpowiedzi na terapię IVIG. W analizowanej grupie nie stwierdzono powyższej korelacji. Pacjent z najwyższym wynikiem punktowym wykazywał dobrą odpowiedź na leczenie, a pacjentka nieuzyskująca poprawy otrzymała graniczne 4 punkty. Również wykorzystując skalę Egamięgo, nie ustalono korelacji pomiędzy wynikiem punktowym opartym na czynnikach ryzyka a wystąpieniem oporności; pacjenci, którzy uzyskali wyższe wyniki, w praktyce odpowiadali dobrze na leczenie pierwszej linii.

OMÓWIENIE

Choroba Kawasakięgo jest ostrym procesem chorobowym związanym z układowym zapaleniem naczyń krwionośnych, występującym przede wszystkim u dzieci poniżej 5. roku życia. W krajach rozwiniętych jest główną przyczyną choroby wieńcowej nabytej w dzieciństwie⁽¹⁶⁾. Choroba o szczególnie ciężkim przebiegu może zostać powikłana zespołem wstrząsowym, zespołem aktywacji makrofagów lub też zawałem serca⁽¹⁷⁾.

W Stanach Zjednoczonych roczna częstość hospitalizacji pacjentów z KD wynosi 19 na 100 000 dzieci w wieku poniżej 5 lat; nie zmieniła się znacząco w ciągu ostatnich 20 lat⁽¹⁷⁾. Częstość występowania KD w Japonii jest wyższa i wynosi 105

na 100 000 dzieci poniżej 5. roku życia, co może sugerować znaczenie czynników genetycznych⁽¹⁸⁾. Około 75–80% przypadków KD w Stanach Zjednoczonych występuje u dzieci w wieku poniżej 5 lat; mediana wieku w chwili rozpoznania wynosi 1,5 roku, a stosunek liczby chłopców do dziewcząt – około 1,5:1⁽¹⁷⁾.

Szacunkowa ocena częstości występowania KD w Polsce nie jest znana. Jedyne dane dotyczące 2007 roku i potwierdzające wystąpienie 47 nowych przypadków oparte są na prowadzonym w latach 2006–2008 wieloośrodkowym Krajowym Programie Profilaktyki i Terapii Chorób Sercowo-Naczyniowych. Program został wdrożony w 8 ośrodkach w całej Polsce⁽¹⁹⁾. Na jego podstawie ustalono, że w populacji polskiej wiek pacjentów w momencie rozpoznania wynosił 2–171 miesięcy (średnio 24 miesiące). Choroba częściej występowała u chłopców (stosunek 1,7:1). Projekt potwierdził sezonowość występowania KD, z największą liczbą przypadków w styczniu, a najmniejszą w maju.

Szpital im. Karola Jonschera w Poznaniu był jedną z placówek, które wzięły udział w opisanym badaniu, zgłaszając około 7 przypadków rocznie. W kolejnych latach szpital rejestrował analogiczną liczbę 6–8 przypadków dzieci z KD (dane z lat 2014–2019)⁽¹⁹⁾. W trakcie epidemii COVID-19 zidentyfikowano analogiczną liczbę 6 chorych z KD w okresie 2 miesięcy, a u 1 dziecka potwierdzono dodatkowo badania serologiczne w kierunku SARS-CoV-2 (pacjentka mieszkająca w regionie o wysokim wskaźniku zachorowań). U 3 pacjentów pomimo szerokiej diagnostyki nie potwierdzono żadnej etiologii bakteryjnej ani wirusowej, mimo że wywiad chorobowy u 2 dzieci wskazywał na kontakt z osobą z podejrzeniem zakażenia SARS-CoV-2. U 2 dzieci stwierdzono w panelach Multiplex PCR obecność materiału genetycznego popularnych wirusów, jednak osoby te nie prezentowały objawów charakterystycznych dla tych patogenów. Szczególnie trudna jest ocena wyników testu u dziecka z wyjątkowo ciężkim przebiegiem choroby, u którego w trakcie hospitalizacji wykazano materiał genetyczny kilku wirusów.

Obserwacja autorów była prowadzona na bazie tylko jednego ośrodka specjalizującego się w diagnostyce i leczeniu COVID-19. Autorzy uważają, że obserwacje te potwierdzają wzrost liczby przypadków zapalnego zespołu wieloukładowego u dzieci w Polsce, zgłaszany przez lekarzy z różnych krajów Europy, a związek między zwiększoną zachorowalnością na KD a obecną pandemią jest wysoce prawdopodobny^(11,20). Wszyscy pacjenci spełniali kryteria zastosowane do definicji przypadku PIMS-TS przez obie agencje ochrony zdrowia: Centers for Disease Control and Prevention i WHO^(21,22).

Średni wiek badanych pacjentów jest wyższy niż oszacowany we wspomnianych wcześniej badaniach z 2007 roku (4,66 vs 2 lata). Jest on natomiast zgodny z doniesieniami z ostatniego okresu pochodzącymi z Włoch i Wielkiej Brytanii, które również zarejestrowały występowanie KD u starszych dzieci⁽¹⁹⁾. We wszystkich opracowaniach potwierdzono częstsze występowanie choroby u chłopców. Dominacja płci męskiej może się wiązać z ogólną charakterystyką KD oraz COVID-19. W przypadku obu tych schorzeń chłopcy są bardziej wrażliwi na rozwój objawów chorobowych⁽²²⁾.

Analiza postaci klinicznych KD u opisywanych pacjentów pokazuje całe ich spektrum – od niepełnego zespołu do pełnego zespołu wstrząsu związanego z KD (*Kawasaki disease shock syndrome*, KDSS) i MIS-C. Choć obserwacje były prowadzone w małej grupie, zaobserwowano, że przebieg kliniczny u niemowląt jest łagodniejszy niż u starszych dzieci (tab. 2).

Potwierdzone radiologicznie zapalenie płuc u wszystkich chorych wskazuje, że wpływ na rozwój KD miały czynniki oddechowe, co przy braku innych potwierdzonych patogenów u dziecka oraz współistniejącym kontakcie rodzinnym z osobami podejrzanymi o COVID-19 sugeruje związek między występowaniem KD a epidemią SARS-CoV-2⁽¹⁷⁾.

Krótkoterminowa obserwacja nie wykazała rozwoju tętniaków u pacjentów z KD, co może się wiązać z wczesnym zastosowaniem IVIG u wszystkich dzieci. Pacjenci wymagają jednak dalszej obserwacji, gdyż nie są znane odległe następstwa chorób związanych z epidemią SARS-CoV-2, a dotychczas przedstawione doniesienia wskazują na możliwość wystąpienia ciężkich powikłań kardiologicznych, zwłaszcza niskiego ciśnienia tętniczego i ciężkiej tachykardii⁽¹⁷⁾.

Opracowanie standardu leczenia KD w dobie epidemii COVID-19 jest obecnie przedmiotem dyskusji. W dotychczasowym postępowaniu leczenie bazowało na wcześniejszych doświadczeniach, niezwiązanych z SARS-CoV-2. Pacjenci, którzy spełniają kryteria niepełnej lub całkowitej KD, otrzymują terapię standardową opartą na IVIG i kwasie acetylosalicylowym, a w przypadku oporności na IVIG wdrażane są glikokortykoidy⁽²³⁾. Takie postępowanie przyniosło efekt terapeutyczny u 5 opisywanych pacjentów. Retrospektywna ocena oporności na IVIG za pomocą punktacji Kobayashiego i Egamiiego nie wykazała znaczenia prognostycznego obu skal w ocenie analizowanych chorych. Brak też wewnętrznej zgodności obu skal. Pacjent, który uzyskał najwyższy wynik w jednej punktacji, w drugiej uzyskał wynik najniższy. Potwierdza to wcześniejszą polską obserwację, która obejmowała znacznie większą grupę pacjentów. Berdej-Szczot i wsp., analizując 73 pacjentów z KD w latach wcześniejszych (czyli przed epidemią COVID-19), nie wykazali przydatności skal Kobayashiego i Egamiiego w przewidywaniu oporności na IVIG oraz ryzyka wystąpienia tętniaków tętnic wieńcowych⁽²⁴⁾.

Badanie autorów miało na celu przedstawienie grupy polskich dzieci z chorobą podobną do KD w czasie pandemii COVID-19. W badaniach lekarzy włoskich i brytyjskich pacjenci są starsi i prezentują całe spektrum KD – od niepełnego do KDSS i MIS-C⁽¹⁹⁾. Z biochemicznego punktu widzenia prezentują neutrofilie, leukopenię, podwyższone stężenia ferrytyny, obecność markerów zapalenia mięśnia sercowego i zajęcie układu oddechowego⁽¹⁹⁾. Pacjenci z ośrodka autorów cechowali się bardzo podobnymi nieprawidłowościami. Analiza przeprowadzona przez zespół autorów ma pewne ograniczenia, związane ze stosunkowo niewielką liczbą pacjentów z zespołem podobnym do KD, ale autorzy uważają, że ma istotne implikacje dla zdrowia publicznego, ponieważ potwierdza rosnącą liczbę przypadków z KD w polskiej populacji pediatrycznej w okresie epidemii COVID-19.

WNIOSKI

1. W okresie od marca do czerwca 2020 roku, w trakcie pierwszej fali zakażeń SARS-CoV-2, na oddziale przeznaczonym do leczenia COVID-19 zdiagnozowano 6 pacjentów z KD, co odpowiada średniej rocznej liczbie dzieci hospitalizowanych z tym rozpoznaniem. Wszyscy chorzy spełniali kryteria rozpoznania PIMS-TS.
2. Średni wiek pacjentów z KD w okresie pandemii był wyższy niż dotychczas obserwowano.
3. Analiza postaci klinicznych PIMS-TS wykazała całe spektrum – od niepełnego zespołu do pełnego KDSS i MIS-C. Przebieg kliniczny choroby u niemowląt był łagodniejszy niż u starszych dzieci.
4. Ocena ryzyka oporności na IVIG za pomocą skal Kobayashiego i Egamięgo nie miała wartości predykcyjnej u pacjentów z KD w okresie pandemii COVID-19.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Podziękowanie

Autorzy dziękują zespołowi medycznemu Kliniki Chorób Zakaźnych i Neurologii Dziecięcej Szpitala im. Karola Jonschera w Poznaniu, który z ogromnym zaangażowaniem podjął pracę od pierwszych dni pandemii SARS-CoV-2: Małgorzacie Borowiak, Ewie Bućko, Marcie Budzyń, Agnieszce Cwalińskiej, Gabrieli Gray, Kamilowi Faltinowi, Pawłowi Grobelskiemu, Valeryii Hryhoryk, Zuzannie Lewandowskiej, Karolowi Lubarskiemu, Agnieszce Myszkowskiej-Torz, Karolinie Partyce, Krystynie Szpura, Cezaremu Witczakowi. Szczególnie podziękowania kierujemy też dla całego zespołu pielęgniarstwa naszej Kliniki oraz dla studentów-wolontariuszy Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

Piśmiennictwo

1. World Health Organization: WHO Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. Available from: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020> [cited: 12 February 2020].
2. World Health Organization: WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 – 11 March 2020. Available from: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020> [cited: 1 May 2020].
3. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 20 marca 2020 r. w sprawie ogłoszenia na obszarze Rzeczypospolitej Polskiej stanu epidemii [Regulation of the Minister of Health of 20 March 2020 regarding the announcement of the state of the epidemic in the territory of the Republic of Poland] (Dz.U. 2020 poz. 491).
4. Coronavirus disease 2019 in children – United States, February 12–April 2, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69: 422–426.
5. Lu X, Zhang L, Du H et al.; Chinese Pediatric Novel Coronavirus Study Team: SARS-CoV-2 infection in children. *N Engl J Med* 2020; 382: 1663–1665.
6. National Institute for Public Health and the Environment (RIVM): Children, school and COVID-19. Available from: <https://www.rivm.nl/en/novel-coronavirus-covid-19/children-and-covid-19> [cited: 5 May 2020].
7. Docherty AB, Harrison EM, Green CA et al.: Features of 16,749 hospitalised UK patients with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol. *medRxiv* 2020; published online 28 April. DOI: 10.1101/2020.04.23.20076042 (preprint).
8. Ludvigsson JF: Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr* 2020; 109: 1088–1095.
9. Dong Y, Mo X, Hu Y et al.: Epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics* 2020; 145: e20200702.
10. Mahase E: Covid-19: concerns grow over inflammatory syndrome emerging in children. *BMJ* 2020; 369: m1710.
11. Viner RM, Whittaker E: Kawasaki-like disease: emerging complication during the COVID-19 pandemic. *Lancet* 2020; 395: 1741–1743.
12. Royal College of Paediatrics and Child Health: Guidance: Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19. 2020.
13. Kobayashi T, Saji T, Otani T et al.; RAISE study group investigators: Efficacy of immunoglobulin plus prednisolone for prevention of coronary artery abnormalities in severe Kawasaki disease (RAISE study): a randomised, open-label, blinded-endpoints trial. *Lancet* 2012; 379: 1613–1620.
14. Miyata K, Kaneko T, Morikawa Y et al.; Post Raise group: Efficacy and safety of intravenous immunoglobulin plus prednisolone therapy in patients with Kawasaki disease (Post RAISE): a multicentre, prospective cohort study. *Lancet Child Adolesc Health* 2018; 2: 855–862.
15. Kobayashi T, Inoue Y, Takeuchi K et al.: Prediction of intravenous immunoglobulin unresponsiveness in patients with Kawasaki disease. *Circulation* 2006; 113: 2606–2612.
16. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW et al.; American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; and Council on Epidemiology and Prevention: 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.
17. Tissandier C, Lang M, Lussan JR et al.: Kawasaki shock syndrome complicating a recurrence of Kawasaki disease. *Pediatrics* 2014; 134: e1695–1699.
18. Eleftheriou D, Dillon MJ, Brogan PA: Advances in childhood vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2009; 21: 411–418.
19. Kowalczyk M, Turska-Kmieć A, Ziółkowska L et al.: Symptomatology a ustalenie rozpoznania i występowanie zmian w tętnicach wieńcowych w chorobie Kawasaki u dzieci. *Med Wieku Rozw* 2010; 14: 344–349.
20. 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: 1771–1778.
21. Health Alert Network (HAN): Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with coronavirus disease 2019 (COVID-19). Available from: <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp> [cited: 15 May 2020].
22. World Health Organization: Scientific Brief: 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> [cited: 17 May 2020].
23. Liu G, Wang S, Du Z: Risk factors of intravenous immunoglobulin resistance in children with Kawasaki disease: a meta-analysis of case-control studies. *Front Pediatr* 2020; 8: 187.
24. Berdej-Szczot E, Malecka-Tendera E, Gawlik T et al.: Risk factors of immunoglobulin resistance and coronary complications in children with Kawasaki disease. *Kardiol Pol* 2017; 75: 261–266.