



Multisistemski inflamatorni sindrom (MIS-C) u djece

Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C)

Lorna Stemberger Marić^{1,2} , Hrvoje Kniewald³

¹ Klinika za infektivne bolesti „dr. Fran Mihaljević“, Zagreb

² Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

³ Klinika za pedijatriju KBC „Sestre Milosrdnice“, Zagreb

Ključne riječi

MULTISISTEMSKI UPALNI SINDROM U DJECE
POVEZAN S COVID-19, DIJAGNOZA, LIJEČENJE

Keywords

MULTISYSTEM INFLAMMATORY SYNDROME
IN CHILDREN ASSOCIATED WITH COVID-19,
DIAGNOSIS, TREATMENT

SAŽETAK. Multisistemski upalni sindrom u djece povezan s COVID-19 je relativno novi klinički sindrom sličan Kawasakijskoj bolesti koji se javlja oko 2–6 tjedana nakon preboljele SARS-CoV-2 infekcije. Bolest karakterizira vrućica uz zahvaćanje više organa i organskih sustava (koža/sluznice, gastrointestinalni, kardiovaskularni...), a u laboratorijskim nalazima dominiraju povišeni upalni parametri. Nema specifičnog dijagnostičkog testa za potvrdu ove bolesti, već je to dijagnoza isključenja, a postavlja na temelju dijagnostičkih kriterija. Osnovu liječenja čini primjena intravenskih imunoglobulina i kortikosteroida uz simptomatske i suportivne mjere. Bolest je karakterizirana sklonošću izazivanja kardioloških komplikacija zbog čega je važno sustavno praćenje ovih bolesnika i nakon akutne bolesti.

SUMMARY. Multisystemic inflammatory syndrome in children associated with COVID-19 is a relatively new clinical syndrome similar to Kawasaki disease that occurs about 2–6 weeks after SARS-CoV-2 infection. The disease is characterized by fever and involvement of several organ systems (skin/mucous membranes, gastrointestinal, cardiovascular...) associated with elevated inflammatory parameters. There is no specific diagnostic test to confirm this disease, it is a diagnosis of exclusion, based on specific diagnostic criteria. The basis of treatment is the use of intravenous immunoglobulins and corticosteroids with symptomatic and supportive measures. The disease is characterized by tendency to cause cardiac complications, which is why it is important to systematically monitor these patients even after acute illness.

COVID19 je respiratorna bolest uzrokovana sa SARS-COV-2 virusom, čiji uobičajeni simptomi uključuju vrućicu, suhi kašalj i dispneju. Iako djeca u većini slučajeva ne obolijevaju teško od COVID19, zamijećeno je kako se u bliskoj vremenskoj povezanosti (2–6 tjedana) s nedavnom SARS-CoV-2 infekcijom u djece može javiti multisistemski upalni sindrom (MIS-C, od engl. multisystemic inflammatory syndrome in children, u britanskoj literaturi poznatiji kao PIMS-TS (od engl. pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2), koja često zahtijeva hospitalizaciju i intenzivno liječenje. S obzirom da ne postoji karakterističan klinički, kao ni laboratorijski ili radiološki znak patognomoničan za ovu bolest, ona je zapravo dijagnoza isključenja.^{1,2,3}

Postoje različite varijante smjernica za dijagnozu MIS-C-a: one Svjetske zdravstvene organizacije (SZO), američkog Centra za kontrolu i prevenciju bolesti (engl. Centers for Disease Control and Prevention; CDC) i britanskog Kraljevskog koledža za pedijatriju i zdravlje djece (engl. Royal College of Paediatrics and Child Health; RCPCH), od kojih su u Republici Hrvatskoj najčešće upotrebljavani upravo oni SZO.^{4,5,6}

Dijagnostički kriteriji za MIS-C SZO:⁴

1. Dob 0–19 godina
2. Vrućica koja traje najmanje 3 dana
3. Zahvaćanje više organa/organskih sustava (barem dva od navedenih):
 - 1) Osip, ili bilateralni nepurulentni konjunktivitis, ili mukokutane promjene ustiju, na dlanovima ili stopalima
 - 2) Hipotenzija ili šok
 - 3) Znakovi disfunkcije miokarda, perikarditis, valvulitis ili patološke promjene koronarnih arterija (uključuje promjene na UZV-u srca i/ili povišeni troponin/NT-proBNP)
 - 4) Koagulopatija (produljen PV ili APTV, povišeni D-dimeri)
 - 5) Gastrointestinalni simptomi (proljevi, povraćanje ili bol u trbuhu)
4. Povišeni markeri upale (SE, CRP, PCT ili drugi)
5. Isključen infektivni uzrok simptoma, uključujući bakterijsku sepsu i stafilokokni ili streptokokni toksični šok sindrom

✉ Adresa za dopisivanje:

Lorna Stemberger Marić, dr. med., <https://orcid.org/0000-0001-5523-0426>
Klinika za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“, Zagreb, Mirogojska 8,
e-pošta: lorna.stemberger@gmail.com

6. Dokaz SARS-CoV-2 infekcije (pozitivan PCR, ili antigenski test, ili pozitivna serologija na SARS-CoV-2, ili podatak o kontaktu s oboljelim od COVID-19)

Mogu oboljeti djeca svih dobi (od 1 mjesec do 21 godinu, ovisno o dijagnostičkim kriterijima), no najčešće su to ipak djeca školske dobi (medijan dobi u većini studija je 9 godina). Nešto češće su zahvaćena djeca muškog spola (62%, omjer dječaci:djevojčice 1,6:1). Većina je djece prethodno zdrava (73%), a najčešće prisutan komorbiditet je pretilost (12%), rjeđe astma, srčane bolesti i imunodefijencije.³ Prepoznato je kako se i novorođenčad može prezentirati kao MIS-C (tada se zove MIS-N, N kao engl. neonatal), češće u prematurusa, a manifestira se sa simptomima respiratornog distresa (70%), srčane disfunkcije (60%) i simptomima sličnima sepsi (letargija, poremećaj hranjenja u 60%). U ovoj dobnoj skupini je posebno zahtjevno postaviti dijagnozu, a ukoliko su ostale moguće dijagnoze isključene, MIS-N se može uzeti u obzir kod zahvaćenosti dva ili više organskih sustava, u prisutnosti antitijela na SARS-CoV2 i povišene upalne parametre.⁷

Iako je patogeneza MIS-C-a još uvijek nejasna, pretpostavlja se da je u podlozi imunološki posredovan postinfektivni proces na SARS-CoV-2 virus, čemu u prilog govori snažna vremenska povezanost s COVID19 (maksimum pojavnosti je tri do pet tjedana nakon vrhunca epidemije) i visok postotak IgG seropozitivnosti.^{8,9} Smatra se kako hiperinflatamatorno stanje s povećanim biljezima akutne faze kao što su feritin, C-reaktivni protein (CRP) i prokoagulantni faktori, a upalni odgovor (između ostalog) rezultira uništenjem limfocita s posljedičnom limfopenijom, osobito u teškim slučajevima.³

Trajanje simptoma do prijema u bolnicu se kreće od 2–9 dana, a vrućica je prisutna u svih bolesnika. Često nisu svi simptomi/znakovni prisutni istovremeno, već se bolest „razvija“ tokom nekoliko dana. Primijećeno je kako bolest često započinje gastrointestinalnim simptomima (prisutni su u oko 70–90% bolesnika!), a uključuju bol u trbuhu (64%), povraćanje (63%) i proljev (60%). S obzirom na jaki intenzitet bolova u trbuhu i sumnju na kirurško zbiljevanje, neki su bolesnici podvrgnuti i eksplorativnoj laparotomiji.¹⁰

Bolest se na početku pandemije prepoznala kao bolest slična Kawasakijskoj bolesti (KB), upravo zbog često prisutnih mukokutanih promjena. Među njima su najčešći kožni osip u 57% i konjunktivalna injekcija u 48–54%, a rjeđe su dokumentirane promjene oralne sluznice i edemi ruku ili stopala. Iako MIS-C s Kawasakijskom bolešću dijeli mnoge kliničko-laboratorijske značajke, bolesnici s MIS-C-om su većinom nešto stariji, imaju izražene gastrointestinalne simptome,

jače izraženu limfopeniju i višu razinu CRP-a. Iako je kardiološka zahvaćenost karakteristična za oba sindroma, može se reći kako su bolesnici s MIS-C-om teže bolesni od onih s KB jer češće imaju oštećenu globalnu srčanu funkciju, a rjeđe zahvaćene koronarne arterije (4% naspram 20%), uz značajno veću incidenciju šoka (76%).^{9,11} Također se pokazalo kako se mlađa djeca češće prezentiraju s bolešću sličnoj Kawasakijskoj, dok stariji češće imaju miokarditis i šok.¹²

Za ove je bolesnike upravo ta uključenost kardiovaskularnog sustava u prezentaciju zabilježena u značajnoj mjeri; 52–55% djece se u toku bolesti prezentira sa hipotenzijom/šokom. Studija koja uspoređuje MIS-C prezentaciju sa i bez šoka, utvrdila je da su djeca sa šokom starija, češće imaju miokarditis s povišenim troponinom, proBNP-om i disfunkciju lijevog ventrikula, a kod njih se i češće može vidjeti neutrofilija s limfopenijom. Oko 35% bolesnika ima srčanu disfunkciju, od kojih skoro polovica ima ejskijsku frakciju ispod 55%. Dilatacije/aneurizme koronarnih arterija zabilježene su u oko 13(4–20)%. Mogu se pojaviti i elektrofiziološke abnormalnosti koje uključuju atrioventrikularni blok, sinusnu tahikardiju, ventrikularnu tahikardiju, nespecifične promjene T vala i abnormalnu QRS os.^{3,9,11,13,14}

Osim navedenog, bolest često karakteriziraju i neurološki simptomi, najčešće aseptički meningitis ili konvulzije.^{3,9,11,14,15}

S obzirom na ovakvu kliničku prezentaciju, veliki dio ovih bolesnika zahtijeva liječenje u jedinici za intenzivno liječenje (JIL). Preko trećine bolesnika u toku bolesti zahtijeva neinvazivnu ili invazivnu mehaničku ventilaciju (32–37%).¹⁶ Gotovo 40% pacijenata kojima je potrebna intenzivna njega razvija i akutnu renalnu insuficijenciju u prvih 48 sati boravka na jedinici intenzivne njege.¹⁷ Imunodefijencija u anamnezi, prisutnost gastrointestinalnih simptoma, povišenje srčanih biljega (veći pro-BNP i troponin), radiološki nalazi upale pluća ili akutnog respiratornog distresa su u literaturi povezivani s većom potrebom za prijemom u JIL.^{3,15}

Svi dijagnostički kriteriji navode nedavno preboljeli COVID19 i/ili kontakt s osobom s COVID19 infekcijom nužan za postavljanje dijagnoze. S obzirom da vrhunac MIS-C slučajeva slijedi COVID19 za otprilike 3–5 tjedana, većina ove djece ima prethodno (često asimptomatski/oligosimptomatski) COVID što se potvrđuje postojanjem protutijela na SARS-CoV-2 virus (u preko 75%). Određeni (manji) broj djece ima (još uvijek) pozitivan i RT-PCR na SARS-CoV-2 virus (36.8%).¹⁶

Osim ranije spomenute neutrofilije s limfopenijom i povišenih upalnih parametara (koji su i dijagnostički kriterij), te laboratorijske znakove ozljede srčane funkcije (povišen troponin i proBNP), ovi bolesnici često

imaju i poremećaj faktora koagulacije (u vidu povišenog fibrinogena i D-dimera, značajno rjeđe poremećaj PV-a). U dijelu bolesnika se zamijećuje hipoalbuminija u toku bolesti.^{3,13,14}

Najčešći radiološki znakovi su plućni infiltrati ili znakovi opterećenja tekućinom, prisutni u 29% bolesnika.^{13,14,18} Jedna studija s 35 djece koja je ispitivala radiološke značajke bolenika s MIS-C-om (kompjuterizirana tomografija (CT) toraksa, UZV srca i UZV abdomena) pokazala je da su ova djeca imala konsolidaciju plućne baze s kolapsom u 39%, pleuralne izljeve u 30%, aneurizme koronarnih arterija u čak 20%, a na ultrazvuku abdomena se nalazila anehogena slobodna tekućina (53%) i mezenterijalni i/ili terminalni ileitis (47%). Samo 9% bolesnika imalo difuzno zamućenje plućnog stakla (karakteristično za COVID19) na CT-u prsnog koša.¹⁹

Većina trenutnih kliničkih smjernica preporučuje intravenske imunoglobuline (IVIG) kao prvu terapiju i glukokortikoide kao komplementarnu terapiju za teške ili refraktorne slučajeve. Druga/ponovljena doza IVIG-a se ne preporučuje zbog rizika od opterećenja volumenom i hemolitičke anemije. Približno 30–80% bolesnika ne reagira samo na IVG i može zahtijevaju dodatnu imunomodulatornu terapiju za kontrolu upale.^{3,4,5,6,13,20} Ovo je u suprotnosti s klasičnom KB gdje je otpornost na IVIG viđena u manje od 15% bolesnika.²⁰ Ukoliko su glukokortikoidi kontraindicirani ili je bolest refrakterna na IVIG-e i kortikosteroide, daje se anakinra.^{12,21,22} Također, studija McArdle i sur. koja je uspoređivala učinkovitost liječenja u 3 skupine (one primarno liječene samo s IVIG-om, zatim IVIG plus glukokortikoidima ili samim glukokortikoidima), utvrdila je da je vrijeme do početka regresije bolesti slično u sve tri skupine. Još jedna je studija nedavno izvijestila da je inicijalno liječenje kombinacijom IVIG-a i glukokortikoida bilo povezano s nižim rizikom od kardiovaskularne disfunkcije nego sam IVIG, te se sve više kortikosteroidi (većinom u malim dozama 2–3 mg/kg) daju u inicijalnoj terapiji MIS-C-a.^{23,24} U teškim slučajevima mogu se uz IVIG dati i pulsne doze metilprednizolona (10–30 mg/kg/dan tijekom 3–5 dana), nakon čega slijedi postupno smanjenje doze (peroralnog) prednizolona kroz 1–2 tjedna.^{12,21,22,23}

Ne navode sve studije upotrebu antibiotika, no s obzirom da se bolest inicijalno prezentira kao febrilno stanje s povišenim upalnim parametrima, oni su skoro redovno korišteni, barem do potvrde dijagnoze MIS-C-a (45% do 100%).^{3,13,14}

Postoje kontroverze oko potrebe upotrebe antikoagulantne terapije. Većina smjernica predlaže niske doze acetil-salicilne kiseline (ASK; 3–5 mg/kg per os) za sve bolesnike, koje treba nastaviti do normalizacije broja trombocita i urednog nalaza ultrazvuka koro-

narnih arterija na kontrolnom pregledu 4 tjedna nakon dijagnoze. Terapiju ASK-om treba izbjegavati u bolesnika koji aktivno krvare ili imaju značajan rizik za krvarenje (koagulopatija i/ili razina trombocita $\leq 80 \times 10^9/L$).¹² Antikoagulanciju s enoksaparinom treba davati bolesnicima s dokumentiranim trombozama ili s ejakcijskom frakcijom ispod 35%.^{3,12,13,14,22}

Iako su ovi bolesnici često i težeg općeg stanja s potrebom za intenzivnim liječenjem, medijan trajanja hospitalizacije kreće se od četiri do deset (većinom oko 6,5) dana.³

Sustavni pregled 31 studije s uključenih 1415 bolesnika je pokazao kako je smrtnost manja od 2%. Kratkoročno, čini se da je ishod povoljan, s oporavkom srčane disfunkcije i niskom stopom smrtnosti, no s obzirom da je bolest „mlada“, potrebno je daljnje dugoročno praćenje kako bi se utvrdilo (ne)postojanje dugoročnih komplikacija. U ovom trenutku, preporučuje se praćenje ovih bolesnika kroz najmanje godinu dana (potvrda normalizacije laboratorijskih nalaza, UZV srca, EKG) nakon inicijalne dijagnoze. U bolesnika koji su imali ventrikularnu disfunkciju, magnetska rezonanca srca (MRI) se može razmotriti 2–6 mjeseci nakon akutne faze.³

I na kraju, postavlja se pitanje može li cijepljenje protiv SARS-CoV-2 virusa uzrokovati MIS-C?

Uz sve veći broj cijepljene djece, pojavili su se opisi sindroma nazvanog MIS-V, gdje se pod V misli na vaccine, od engl. cjepivo (neovisno o vrsti cjepiva).²⁵ Do sada najveća studija (provedena u Francuskoj) koja je uključila cijepljenu djecu dobi 12–17 godina (4 079 234 djece i primjenjenih 8 113 058 doza COVID-19 mRNA cjepiva) opisala je MIS-V u 9 djece (od toga ih je troje imalo dokaz o ranijoj infekciji sa SARS-CoV-2). Izračun stope MIS-V-a bio je 1,1 (0,5; 2,1) na 1 000 000 doza što je značajno manje od incidencije MIS-C-a (1–2 na 10000 inficirane djece) nakon preboljele infekcije SARS-CoV-2 virusom. Ovi podaci (po dosadašnjim spoznajama) podržavaju dobit cijepljenja protiv SARS-CoV-2 kod djece starije od 12 godina, no potrebne su daljnje (veće!) studije kako bi se točno ispitala incidencija ovog sindroma među cijepljenim bolesnicima.^{26,27,28}

LITERATURA

1. Whittaker E, Bamford A, Kenny J i sur. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. *JAMA*. 2020;324(3):259–69.
2. Harwood R, Allin B, Jones CE, Whittaker E, Ramnarayan P, Ramanan AV. 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 Heal*. 2021;5(2): 133–41.

3. Guimaraes D, Pissarra R, Reis-Melo A, Guimaraes H. Multisystem inflammatory syndrome in children (MISC): A systematic review. *Int J Clin Pract*. 2021 Nov;75(11):e14450.
4. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19: scientific brief, 15 May 2020. World Health Organization, Geneva; 2020.
5. US Centers for Disease Control and Prevention. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with coronavirus disease 2019 (COVID-19)., Atlanta, GA; 2020.
6. Health RC of P and C. Guidance: paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19. Royal College of Paediatrics and Child Health; 2020.
7. More K, Aiyer S, Goti A, Parikh M, Sheikh S, Patel G i sur. Multisystem inflammatory syndrome in neonates (MIS-N) associated with SARS-CoV2 infection: a case series. *Eur J Pediatr*. 2022 Jan 14:1–16.
8. Chiotos K, Bassiri H, Behrens EM, Blatz AM, Chang J, Diorio C. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children During the Coronavirus 2019 Pandemic: A Case Series. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society* 2020; 9(3): 393–8.
9. Capone CA, Subramony A, Sweberg T, Schneider J, Shah S, Rubin L. Characteristics, Cardiac Involvement, and Outcomes of Multisystem Inflammatory Syndrome of Childhood Associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 Infection. *The Journal of pediatrics* 2020; 224: 141–5.
10. Kabeerdoss J, Pιλania 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.
11. Matsubara D, Kauffman HL, Wang Y, Calderon-Anyosa R, Nadaraj S, Elias MD. Echocardiographic Findings in Pediatric Multisystem Inflammatory Syndrome Associated With COVID-19 in the United States. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76(17):1947–61.
12. Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, Gorelik M, Lapidus SK, Bassiri H i sur. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Pediatric Patients with Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in COVID-19. Version 1. *Arthritis Rheumatol* 2020; 72: 1791–1805.
13. Kaushik S, Aydin SI, Derespina KR, Bansal PB, Kowalsky S, Trachtman R. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection (MIS-C): A Multi-institutional Study from New York City. *The Journal of pediatrics* 2020;224: 24–9.
14. Valverde I, Singh Y, Sanchez-de-Toledo J, Theocharis P, Chikermane A, Di Filippo S. Acute Cardiovascular Manifestations in 286 Children With Multisystem Inflammatory Syndrome Associated With COVID-19 Infection in Europe. *Circulation* 2021;143(1):21–32.
15. García-Salido A, de Carlos Vicente JC, Belda Hofheinz S, Ramírez JB, Slöcker Barrio M, Leóz Gordillo I. Severe manifestations of SARS-CoV-2 in children and adolescents: from COVID-19 pneumonia to multisystem inflammatory syndrome: a multicentre study in pediatric intensive care units in Spain. *Critical care (London, England)* 2020;24(1):666.
16. Baradaran A, Malek A, Moazzen N, Abbasi Shaye Z. COVID-19 Associated Multisystem Inflammatory Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2020 Dec 19;19(6):570–588.
17. Deep A, Upadhyay G, du Pré P, Lillie J, Pan D, Mudalige N. Acute Kidney Injury in Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 Pandemic: Experience From PICUs Across United Kingdom. *Crit Care Med* 2020.
18. Riollano-Cruz M, Akkoyun E, Briceno-Brito E, Kowalsky S, Posada R, Sordillo EM. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: A New York City experience. *J Med Virol* 2020.
19. Yasuhara J, Kuno T, Takagi H, Sumitomo N. Clinical characteristics of COVID-19 in children: A systematic review. *Pediatric pulmonology* 2020; 55(10): 2565–75.
20. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M. 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–e99.
21. Dulek DE, Fuhlbrigge RC, Tribble AC, Connelly JA, Loi MM, El Chebib H. Multidisciplinary Guidance Regarding the Use of Immunomodulatory Therapies for Acute COVID-19 in Pediatric Patients. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society* 2020.
22. Harwood R, Allin B, Jones CE, Whittaker E, Ramnarayan P, Ramana AV. A national consensus management pathway for paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS-TS): results of a national Delphi process. *The Lancet Child & adolescent health* 2021; 5(2):133–41.
23. McArdle AJ, Vito O, Patel H, Seaby EG, Shah P, Wilson C i sur; BATS Consortium. Treatment of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *N Engl J Med*. 2021 Jul 1;385(1): 11–22.
24. Algarni AS, Alamri NM, Khayat NZ, Alabdali RA, Alsubhi RS, Alghamdi SH. Clinical practice guidelines in multisystem inflammatory syndrome (MIS-C) related to COVID-19: a critical review and recommendations. *World J Pediatr*. 2022 Feb; 18(2):83–90.
25. Buchhorn R, Meyer C, Schulze-Forster K, Junker J, Heidecke H. Autoantibody Release in Children after Corona Virus mRNA Vaccination: A Risk Factor of Multisystem Inflammatory Syndrome?. *Vaccines (Basel)*. 2021;9:1353.
26. Levy M, Recher M, Hubert H, Javouhey E, Fléchelles O, Leteurtre S. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children by COVID-19 Vaccination Status of Adolescents in France. *JAMA*. 2021:e2123262.
27. Zambrano LD, Newhams MM, Olson SM, Halasa NB, Price AM, Boom JA. Effectiveness of BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) mRNA Vaccination Against Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Among Persons Aged 12–18 Years — United States, July–December 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022;71:52–8.
28. Ouldali N, Bagheri H, Salvo F, Antona D, Pariente A, Leblanc C. Multisystemic inflammatory syndrome following COVID-19 mRNA vaccine in children: a national post-authorization pharmacovigilance study. *medRxiv* 2022.01.17.22269263.