ДРУЖЕСТВО НА КАРДИОЛОЗИТЕ В БЪЛГАРИЯ
Българска кардиология
том XXVIII, 2022, № 1

doi: 10.3897/bgcardio.28.e80076

КАРДИОЛОГИЧНО ЗАСЯГАНЕ В РАМКИТЕ НА COVID-19 ПРИ ДЕЦАТА: ДАННИ ОТ РЕТРОСПЕКТИВЕН АНАЛИЗ НА 10 СЛУЧАЯ И ПРЕГЛЕД НА ЛИТЕРАТУРАТА

З. Василева[1], А. Кънева[1], А. Дашева[2], К. Генова[3]

[1]Клиника по детска кардиология, Национална кардиологична болница – София
[2]Клиника по ревматология, кардиология и хематология, СБАЛДБ „Проф. Иван Митев“ – София
[3]Клиника по образна диагностика, УМБАЛСМ “Н. И. Пирогов“ – София

CARDIAC INVOLVEMENT BY COVID-19 IN CHILDREN: RETROSPECTIVE ANALYSIS OF 10 CASES AND LITERATURE REVIEW

Z. Vassileva[1], A. Kaneva[1], A. Dasheva[2], K. Genova[3]

[1]Pediatric Cardiology Clinic – National Heart Hospital – Sofia
[2]Clinic of Rheumatology, Cardiology and Hematology, Specialized Children’s Hospital “Prof. Ivan Mitev” – Sofia
[3]Radiology Clinic, University Hospital “N. I. Pirogov”– Sofia

Резюме. Кардиологично засягане при COVID-19 в детската възраст се наблюдава предимно в рамките на мултисистемния възпалителен синдром при децата (multisystem inflammatory syndrome by children – MIS-C) и по-рядко изолирано, като засегнатите са деца на по-голяма възраст и по-често от мъжки пол. Представяме ретроспективен анализ на 10 деца, хоспитализирани поради кардиологично засягане в рамките на COVID-19 в Клиниката по детска кардиология на Националната кардиологична болница – София. Водещите клинични симптоми са фебрилитет, сърдечна недостатъчност и гастроинтестинални прояви, а характерната лабораторна констелация включва изразена левкоцитоза с екстремно олевяване, значително повишаване на маркерите за възпалителна активност, увеличени нива на тропонина и серологични данни за контакт със SARS-CoV2. Рентгенографията е с данни за кардиомегалия и белодробна хиперволемия, измененията от ЕКГ са разнообразни и включват реполяризационни и ритъмно-проводни нарушения. Ехокардиографията е с данни за дилатация и понижен контрактилитет на лявата камера. Чрез кардиомагнитно-резонансна томография (КМРТ) са установени зони на едем и некроза в миокарда. Възстановяването е бързо след приложение на имуномодулаторна терапия, но измененията в миокарда, констатирани с КМРТ, персистират на 6-ия месец при повечето случаи и дългосрочната прогноза предстои да бъде уточнена. Получените от нас резултати са разгледани в контекста на научните публикации в международните бази данни от последните две години за сърдечно засягане при децата с COVID-19.

Ключови думи: кардиологично засягане, деца, COVID-19, SARS-CoV2, MIS-C, кардио магнитно-резонансна томография (КМРТ)

Адрес за кореспонденция: д-р Зорница Василева, Клиника по детска кардиология, Национална кардиологична болница, ул. Коньовица № 65, 1308 София, e-mail: drvass@abv.bg, тел: +359 898319361

Abstract. Cardiac involvement by COVID-19 in children occurs most often as a part of the multisystem inflammatory syndrome by children (MIS-C) and rarely as an isolated finding; affected children are predominantly older males. We present retrospective analysis data of 10 children with myocardial involvement within COVID-19, who were admitted at the Pediatric Cardiology Department of the National Heart Hospital – Sofia. The main clinical symptoms were fever, heart failure, and gastrointestinal complaints, and the typical laboratory constellation included pronounced leukocytosis with extreme granulocytosis, significant elevation of inflammatory markers, increased serum troponin levels, and serologic evidence of contact with SARS-CoV2. Chest X-ray showed cardiomegaly and pulmonary hypervolemia; ECG changes were diverse and included abnormal repolarization and rhythm and conduction disturbances. Echocardiography revealed left ventricular dilation with depressed contractility, and cardiac MRI demonstrated myocardial edema and necrosis. Following immunomodulatory treatment, rapid recovery was observed. However, in most cases, the MRI changes persisted 6 months after the onset of symptoms, which makes the long-term prognosis unclear. We have reviewed our results considering the recent publications in the international databases regarding cardiac involvement by COVID-19 in children.

Key words: cardiac involvement, children, COVID-19, SARS-CoV2, MIS-C, magnetic-resonance imaging

Address for correspondence: Dr. Zornitsa Vassileva, Pediatric Cardiology Clinic, National Heart Hospital, 65, Konyovitsa Str., BG – 1309 Sofia, e-mail: drvass@abv.bg, tel.: +359 898319361

Въведение

Коронавирусното заболяване 2019 (COVID-19) се причинява от SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2) вируса. Първите съобщения за инфекцията са от декември 2019 г. в Ухан, провинция Хубей в Китай, като оттогава тя бързо се разпространява по целия свят [1]. На 11.03.2020 г. Световната здравна организация (СЗО) обявява COVID-19 за глобална пандемия [2]. Според данни на Центъра за контрол и превенция на заболяванията (CDC) към октомври 2021 г. около 14% от засегнатите от COVID-19 са на възраст < 18 години [3]. По-голямата част от случаите при децата са леки, като лечението е поддържащо. Причините за по-ниската честота на COVID-19 при децата все още не са напълно уточнени. Според една от теориите децата имат по-малко функциониращи ACE-2 рецептори, което понижава способността на вируса за клетъчно инфектиране [4]. Според други теории роля играе тимусът, който има отношение към клетъчния имунитет и който е добре развит при децата [5].

За първи път през месец април 2020 г. Jones и сътр. публикуват случай на 6-месечно кърмаче в САЩ с персистиращ фебрилитет и леко изразена респираторна симптоматика, при което е поставена диагнозата болест на Kawasaki и е установен положителен PCR (polymerase chain reaction) тест за SARS-CoV-2 [6]. Последват поредица от съобщения от болници в Италия, Франция, Испания, Великобритания, Белгия, САЩ за значително и необичайно нарастване на случаите на деца с наподобяващо болестта на Kawasaki състояние [7, 8]. Засегнатите деца са от различни възрастови групи, като общото при тях е, че се наблюдават симптоми на мултисистемно възпаление, често в комбинация с циркулаторна недостатъчност и с миокардит, както и с данни за експозиция на SARS-CoV-2. Съвкупността от симптоми е наречена ***мултиситемен възпалителен синдром при децата*** (multisystem inflammatory syndrome by children – MIS-C), или ***педиатричен мултисистемен възпалителен синдром, асоцииран във времето със COVID-19*** (Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome temporally associated with COVID-19 – PIMS-TS).

Материал и методи

През периода 01.08.2020-31.07.2021 г. в Клиниката по детска кардиология към Националната кардиологична болница са хоспитализирани 10 деца със сърдечно засягане в резултат на COVID-19, от които 3 са преведени от СБАЛДБ „Проф.Иван Митев“. Разгледани са подробно данните на пациентите – демографска информация, анамнеза за

Introduction

Coronavirus disease (COVID-19) is an infectious disease caused by the SARS-CoV-2 virus.The first reports about the infection appeared in December 2019 in Uhan, Hubei province in China, and since then it has spread all over the world [1]. The World Health Organization (WHO) declared COVID-19 a global pandemic on March 11, 2020 [2]. According to the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) data as of October 2021, about 14% of the COVID-19 patients are < 18 years of age [3]. Most cases by children are mild and require supportive care. The reasons for the lower frequency of COVID-19 by children are not fully elucidated yet. According to one of the theories children have less functional angiotensin converting enzyme-2 (ACE-2) receptors, which reduces the ability of the virus to infect the cells [4]. Other theories presume that the thymus plays an important role, as it is responsible for cellular immunity and is well functioning by children [5].

For the first time in April 2020, Jones et al. published a case from the USA of a 6-month old baby with persistent fever and mild respiratory symptoms, who was diagnosed with Kawasaki disease but had a positive PCR (polymerase chain reaction) test for SARS-CoV-2 [6]. This was followed by numerous reports from hospitals in Italy, France, Great Britain, Belgium, the USA about a significant and unusual surge in the cases of children with a Kawasaki-like condition [7, 8]. The affected children are from different age groups and what they have in common are symptoms of multisystem inflammation, often in combination with circulatory failure and myocarditis, as well as evidence of exposition to SARS-CoV-2. The combination of symptoms is referred to as ***Multisystem Inflammatory Syndrome by Children*** (MIS-C) or ***Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome temporally associated with COVID-19*** (PIMS-TS).

Material and methods

During the period August 1, 2020 – July 31, 2021, ten children with cardiac involvement by COVID-19 were admitted at the Pediatric Cardiology Department of the National Heart Hospital, three of which were transferred from the Specialized Children's Hospital "Prof.Ivan Mitev". The patient data were re-

контакт с болен от COVID-19, предшестваща медицинска анамнеза, клинични симптоми, резултати от лабораторните и от образните изследвания, проведена терапия, клиничен изход, данни от средносрочното проследяване.

За детекция на инфекция със SARS-COV-2 са използвани антигенен тест и полимеразна верижна реакция (polymerase chain reaction – PCR) на проба от назофарингеален секрет и качествено и количествено определяне на наличието на анти-SARS-COV-2 антитела в серума на пациента. При диагностицирането на MIS-C използвахме общоприетите критерии, а именно: фебрилитет, лабораторни данни за възпаление, мултиорганно засягане без алтернативна диагноза и данни за COVID-19 инфекция или за скорошен контакт с инфектиран със SARS-COV-2. При постъпването в Клиниката са проведени следните изследвания: пълна кръвна картина (ПКК) и разширена биохимия (показатели за оценка на чернодробната, бъбречната функция, маркери за възпаление, маркери за съдечно засягане – високоспецифичен тропонин, В-тип натриуретичен пептид – BNP), хемостаза с D-димери, рентгенография на гръден кош, ЕКГ, ехокардиография. Всички деца са поставени на постоянно мониториране, сърдечните биомаркери са контролирани на всеки 6 часа до пълното им нормализиране, ЕКГ и ехокардиографията са провеждани всекидневно. При наличие на ритъмно-проводни нарушения е поставян 24-часов холтер-ЕКГ.

По време на острата фаза на заболяването е осъществена кардиомагнитно-резонансна томография (КМРТ) при повечето болни, която е повторена на 6-ия месец от началото на заболяването. Всички КМРТ изследвания са проведени на 1.5T магнитно-резонансен томограф (Siemens Magnetom Aera, Erlangen, 48CH) по стандартен протокол, включващ модули за оценка на сърдечната морфология, функция и контрактилитет, както и за тъканна характеристика на промените в миокарда, вкл. с използване на техниките Т1 и Т2 картиране за количествено определяне на промените. Зоните на миокарден едем са оценени на T2/TIRM образите, като за абнормен сигнал е прието съотношението миокард/скелетна мускулатура > 2.0. Типът на късното усилване – ендокардно, интрамурално, епикардно или трансмурално, е оценено на PSIR (Phase-sensitive inversion recovery) образите от късно усилване (LGE, late gadolinium enhancement). Стойностите на Т1 и Т2 времената за релаксацията са измерени както в зоните с едем и/или късно усилване, така и в останалия миокард. За абнормни са приети стойностите Т1 > 1100 ms и Т2 > 49 ms (преценени на база 20 здрави доброволци без анамнеза за сърдечно-съдови заболявания, преминали през Центъра преди септември 2020 г.) За изчисляване на обемите и функцията

viewed in detail – demographic information, history of COVID-19 exposure, past medical history, clinical symptoms, results from the laboratory and imaging studies, therapy, outcome, data from the long-term follow-up.

SARS-COV-2 infection detection was based on antigen test and PCR of nasopharyngeal swab and qualitative and quantitative testing of serum anti-SARS-COV-2 antibodies. By the diagnosis of MIS-C, we used the widely accepted criteria – fever, laboratory evidence of inflammation, multiorgan involvement without an alternative diagnosis, and evidence of COVID-19 or recent exposure to SARS-COV-2. Upon hospital admission, the following investigations were performed: complete blood count, inflammatory markers, liver, and renal function tests, markers of cardiac injury – high-sensitive cardiac troponin (hs-troponin, B-type natriuretic peptide – BNP), coagulation test including D-dimers, chest X-ray, ECG, echocardiography. All children were on continuous cardiac monitoring, the markers of cardiac injury were checked every six hours until achieving normal levels, ECG and echocardiography were performed daily. The patients with rhythm and conduction disturbances underwent 24-hour Holter ECG.

During the acute phase of the disease cardiac magnetic resonance imaging (CMRI) was performed by the majority of patients, with a follow-up study six months later. All CMRI studies were performed with a 1.5T MRI scanner (Siemens Magnetom Aera, Erlangen, 48CH) according to a standard protocol, including modules for cardiac morphology, function and contractility assessment, as well as tissue characterization of myocardial changes utilizing techniques of T1 and T2 mapping for quantitative estimation of alterations. The areas of myocardial edema were evaluated on the T2/TIRM images, and the ratio myocardium/skeletal muscle > 2 was considered abnormal. The type of delayed enhancement – endocardial, intramural, epicardial, transmural was assessed on the PSIR (Phase-sensitive inversion Recovery) images from the LGE (late gadolinium enhancement). The values of the T1 and T2 relaxation times were measured both in the regions of edema and late enhancement and in the remaining myocardium. Values of T1 > 1100 ms and of T2 > 49 ms were considered abnormal (assessed by 20 healthy volunteers with cardiovascular disease history, who underwent CMRI in September 2020). For right and left ventricular volumes and function Siemens ARGUS integrated

на двете камери е използван интегриран софтуер ARGUS на Siemens (Erlangen, Germany) с полуавтоматично очертаване на ендокардните и епикардните контури на миокарда на двете камери и ръчно коригиране на всеки образ в крайна систола и крайна диастола. Всички обеми и маси са нормализирани спрямо телесната повърхност на пациентите.

Пациентите са изписани от болницата след пълно преминаване на симптоматиката, нормализиране на резултатите от лабораторните изследвания и на сърдечната функция, след което са проследявани на интервали от: 6 седмици, 1 месец, 3 месеца, 6 месеца.

Резултати

През този едногодишен период в Клиниката са хоспитализирани общо 10 деца с кардиологично засягане в рамките на COVID-19. Демографските им характеристики са представени на табл. 1. Седем от тях (70%) са момчета, 3 (30%) – момичета; средната им възраст е 11.2 години (от 6 месеца до 16 години), като нито едно от децата няма подлежащи заболявания.

Клинична изява

Наблюдаваме хетерогенна клинична картина в рамките на MIS-C. Водещият клиничен симптом е фебрилитетът (90% от случаите), със стойности на аксиларната температура най-често > 39°C (табл. 2). Единственото дете, при което не се наблюдава повишена температура, е 13-годишното момиче с изолиран миокардит (пациент 1). При 70% от пациентите има изявена остра сърдечна недостатъчност с тахипнея, диспнея, хепатомегалия, тахикардия, а при един болен се разгръща картина на кардиогенен шок с тежка артериална хипотония (пациент 3). При половината от случаите се установяват гастроинтестинални прояви – коремни болки, гадене, повръщане, диария. Съпътстваща пневмония има при 4-ма от

software was used (Erlangen, Germany) with semi-automatic endocardial and epicardial border detection of both ventricles with manual correction of each image at end-systole and end-diastole. All volumes and masses were indexed to the body surface area.

The patients were discharged from the hospital after complete resolution of symptoms, and return of laboratory investigations and cardiac function to normal. Afterward, they were seen after six weeks, one month, three months, six months.

Results

During this one year, 10 children with cardiac involvement by COVID-19 were admitted to our clinic. Their demographic characteristics are presented in Table 1. 7 of the patients (70%) were male, 3 (30%) – female; the average age was 11.2 years (6 months – 16 years).

Clinical presentation

We observed heterogeneous clinical presentation of MIS-C. The leading symptom was fever (90% of the cases), with values of the axillary temperature most often > 39°C (Table 2). The only child who was afebrile was the 13-year-old girl with isolated myocarditis (patient 1). 70% of the patients presented with acute heart failure symptoms with tachypnea, dyspnea, tachycardia, hepatomegaly, and one child developed cardiogenic shock with severe hypotension (patient 3). 50% of the children had gastrointestinal symptoms – abdominal pain, nausea, vomiting, diarrhea. Accompanying pneumonia was present in 40% of the cases, predominantly by younger children. The frequency of chest pain, respiratory failure, and lymphadenitis was 20% each.

The presenting symptoms by patient 5 were neurological (impaired consciousness, nuchal rigidity, seizures), because of which he was initially treated for neu-

Таблица 1. Демографски характеристики на пациентите

Table 1. Demographic characteristics of the patients

Пациент / Patient	Пол / Sex	Възраст (год.) / Age (years)	Предшестващо хронично заболяване / Underlying chronic condition	
1	Ж / F	13	не	none
2	Ж / F	11	не	none
3	М / m	15	не	none
4	М / m	13	не	none
5	М / m	15	не	none
6	М / m	16	не	none
7	М / m	4	не	none
8	М / m	0.5	не	none
9	М / m	15	не	none
10	Ж / F	8	не	none

пациентите. Петехии и оток на дланите и стъпалата са налице при 40% от децата, предимно при по-малките възрастови групи. Честотата на гръдна болка, дихателна недостатъчност и лимфаденит е по 20%.

При пациент 5 дебютът на заболяването е с неврологични прояви (нарушения в съзнанието, вратна ригидност, гърчова симптоматика), поради което той е лекуван първоначално за невроинфекция, а при пациент 6 в клиничната картина доминират проявите на бъбречна недостатъчност, с олигурия, повишени стойности на уреята и креатинина, след което се разгръщат симптомите на сърдечна декомпенсация.

Сърдечно засягане има при 100% от пациентите; при 8 от тях (80%) то е в рамките на MIS-C, има един случай на изолиран миокардит и един пациент е с изолиран миоперикардит след прекарана инфекция със SARS-CoV-2.

Лабораторни изследвания

От проведените лабораторни изследвания се наблюдава характерна констелация (табл. 3), която включва: повишени маркери за възпалителна активност – С-реактивен протеин (CRP), феритин; левкоцитоза с олевяване, лимфопения, тромбоцитопения; повишени D-димери; високи стойности на тропонина и на BNP с нормални нива на общата креатинкиназа (CK) и на MB-фракцията (CK-MB) в по-голяма част от случаите, както и с данни за прекарана инфекция със SARS-CoV2 – наличие само на положителни anti-SARS-CoV2 IgG антитела при 80% от пациентите и на IgG и на IgM антитела при 20% от децата, т.е. кардиологичното засягане настъпва отвъд острата фаза на инфекцията. Това дава основание да се приеме, че водещи в патогенезата на сърдечното засягане при COVID-19 са имунологичните механизми.

ro roinfection. The leading symptoms by patient 6 were renal failure with oliguria, elevated blood urea nitrogen, and creatinine values, followed by overt heart failure.

We observed cardiac involvement by 100% of the patients; in 8 of the cases (80%) it was within MIS-C; there was one case of isolated myocarditis and one case of isolated myopericarditis after SARS-CoV-2 infection.

Laboratory investigations

A typical laboratory constellation was observed (Table 3): elevated inflammatory markers – C-reactive protein (CRP), ferritin; leukocytosis with granulocytosis, lymphopenia, thrombocytopenia; increased D-dimers; high values of the hs-troponin and the BNP, with normal values of CK and CK-MB in most cases, as well as evidence of preceding SARS-CoV2 infection – positive anti-SARS-CoV2 IgG-antibodies by 80% of the cases and positive IgG and IgM-antibodies by 20% of the children.

Most patients had very high leukocyte levels, up to $30x10^9$, with extreme granulocytosis (> 90%) and lymphopenia, with a tendency for thrombocytopenia. The CRP values were very high as well – above 100 mg/l, and in part of the patients – above 300 mg/l. Specific laboratory markers for myocardial injury are hs-troponin (elevated in 100% of the cases) and BNP (above reference ranges by 70% of the children), while CK and CK-MB are less specific and their values were normal in most cases, as well as evidence of preceding SARS-CoV2-infection – positive anti-SARS-CoV2 IgG antibodies by 80% of the patients or simultaneous presence of anti-SARS-CoV2 IgG and anti-SARS-CoV2 IgM-antibodieswhich shows that the exposure to SARS-CoV2 was at least 10 days ago, i.e. cardiac involvement takes place after the acute phase of the infection. This is why it is presumed that immunological mechanisms play an essential role in the cardiac involvement by COVID-19.

Таблица 2. Клинични симптоми при сърдечно засягане в рамките на COVID-19

Table 2. Clinical presentation by cardiac involvement within COVID-19

Пациент	Фебрилитет	Остра СН	ГИТ прояви	Петехии, оток	Гръдна болка	ДН	Лимфаденит	Кардиогенен шок	ОБН	ЦНС
Patient	Fever	Acute HF	GI symptoms	Petechiae, edema	Chest pain	Respiratory failure	Lympha-denitis	Cardiogenic shock	ARI	CNS
1	–	–	–	–	+	–	–	–	–	–
2	+	+	+	+	–	–	–	–	–	–
3	+	–	+	–	–	–	–	+	–	–
4	+	+	–	+	–	–	–	–	–	–
5	+	+	–	–	–	–	+	–	–	+
6	+	+	+	–	–	+	–	–	+	–
7	+	+	+	+	–	–	+	–	–	–
8	+	+	–	+	–	–	–	–	–	–
9	+	–	–	–	+	–	–	–	–	–
10	+	+	+	–	–	+	–	–	–	–

СН – сърдечна недостатъчност, ГИТ – гастроинтестинален тракт, ДН – дихателна нетостатъчност, ОБН – остра бъбречна недостатъчност, ЦНС – централна нервна система; HF – heart failure, GI – gastrointestinal, ARI – acute renal injury CNS – central nervous system

Таблица 3. Резултати от лабораторните изследвания. (с удебелен шрифт са обозначени стойностите, които са извън референтните)

Table 3. Laboratory investigations results. The values outside reference ranges are marked in bold

Пациент / Patient	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Mean (SD)
Лабораторен показател / Laboratory marker (реф. ст) / (normal range)											
WBC, x10^9/l (4.5-13.5)	9.9	**30.7**	11.8	**14.7**	**25.8**	**14**	**19**	**37**	7.4	**18.9**	18.92 (9)
Лимфоцити / Lymphocyte x10^9/l (1.2-6.0)	2.2	1.24	**0.36**	1.34	0.18	0.78	**1.14**	**13.77**	0.83	1.88	2.4 (3.8)
Тромбоцити / Pla-telets x10^9/l (247-436)	205	**428**	**52**	432	**73**	**120**	147	178	**96**	247	198 (129)
CRP, mg/l (< 5.0)	2	**127.4**	**214**	**11.5**	**309**	**121**	**71.4**	0.6	**39**	**232**	112.7 (102.7)
Феритин / Ferritin ng/mL (20-100)	37.8	**283.8**	**1288.7**	**273**	**1500**	**631**	**910**	130	68	**219**	534 (501)
LDH, U/l (0-248)	221	**305**	**320**	188	**661**	169	214	**976**	165	**536**	375.5 (254.5)
D-димери / D-dimers mcg/ml (0-0.5)	–	**5.38**	**17**	1.76	**35**	**2.63**	**5.39**	**35.2**	0.19	1.89	11.6 (13.3)
Фибриноген / Fibrinogen g/l (0-4.5)	**5.17**	3.54	**4**	1.99	**2.57**	3.63	**4.85**	0.87	**3.63**	**10**	4 (2.3)
CK U/l (0-145)	**225**	48	**107**	19	37	22	43	**1152**	**239**	**641**	253.3 (249.5)
CK-MB U/l (0-24)	13.3	12.8	**17**	12.4	13.1	6.9	12	**140**	**29**	**64**	32 (39.2)
pro-BNP, pg/ml (0-100)	26.2	**660**	**1176**	**121**	**1534**	**2000**	**634**	**2000**	4	8.28	816.3 (769.7)
Тропонин / hs-tro-ponin ng/ml (0-0.0116)	**2347**	**329**	**463**	**49.8**	**402**	**196**	**248**	**84**	**2052**	**8158**	1432.8 (2373.4)
Креатинин / Crea-tinin µmol/l (44-88)	56	53	**150**	49	81	**124**	67	70	74	51	77.5 31.9)
SARS CoV2 IgM (0.4-0.6)	**–**	**–**	**–**	**–**	**+**	**+**	**–**	**–**	**–**	-	
SARS CoV2 IgG (1.4-1.6)	**+**	**+**	+	+	+	+	+	+	+	+	

Mean – средна стойност, SD (standard deviation) – стандартно отклонение

Рентгенография

От рентгенографията на сърцето и белите дробове са установени кардиомегалия (стойности на кардиоторакалния индекс от 0.54 до 0.65) и белодробен застой (фиг. 1) при 80% от случаите, а пневмония – при 40%.

Електрокардиография

При 2 случая електрокардиографията е напълно нормална, при 4-ма пациенти – с данни за синусова тахикардия, без други отклонения. При останалите 4 деца ЕКГ измененията са неспецифични и разнообразни. При едно дете (пациент 4) е регистрирано значително удължаване на QT-интервала – до максимални стойности от 548 msec за QTc (фиг. 2), който постепенно се нормализира успоредно с подобряване на клиничното състояние на детето, понижаването на нивата на маркерите за възпалителна активност и за миокардиоцитолиза и нормализиране на находката от ехокардиографията.

Един от пациентите (пациент 10) е с пълен атриовентрикуларен (АВ) блок, с камерна честота при постъпването 75 уд./min и с реполяризационни нарушения (фиг. 3). 8-годишното момиче е с анамнеза за фебрилитет, кашлица, главоболие и коремна болка

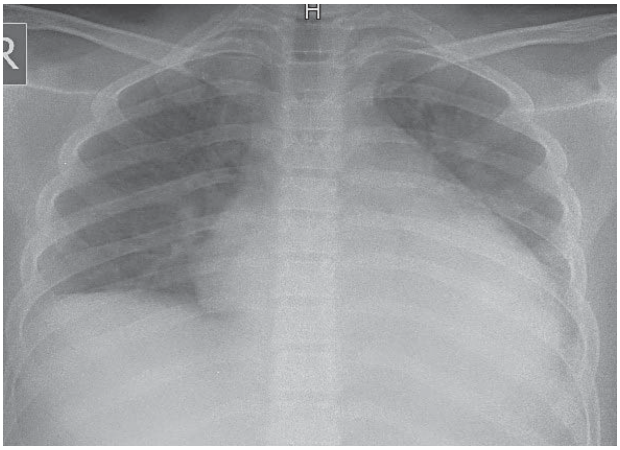
Chest X-ray

Cardiomegaly (cardiothoracic ratio from 0.54 to 0.65) and pulmonary hypervolemia (Fig.1) were observed by 80% of the cases, and pneumonia – by 40%.

ECG

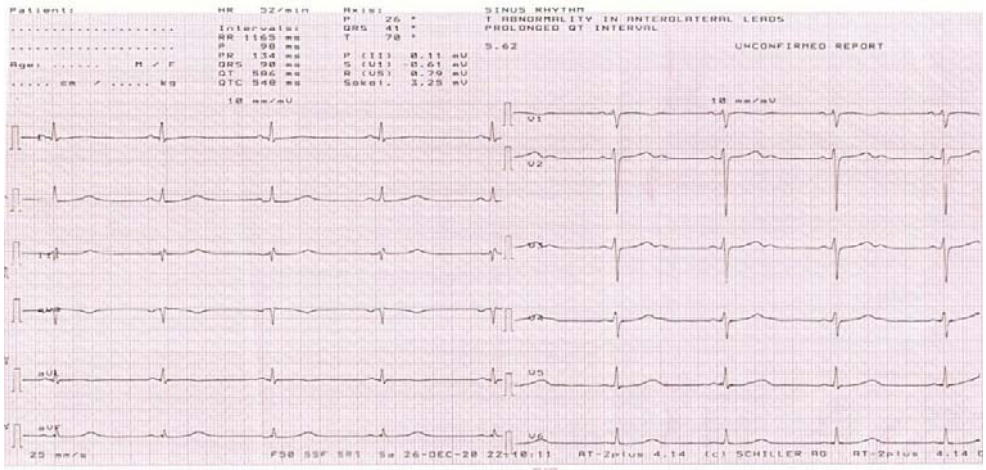
The ECG was completely normal in 2 cases, in 4 patients it showed sinus tachycardia without any other abnormalities. By the remaining 4 patients the ECG changes were diverse and non-specific. One child (patient 4) had a significant QT-interval prolongation – up to maximal values of 548 msec for the corrected QT (QTc) (Fig. 2), which gradually came back to normal correlating with the improvement in the clinical condition of the child, the decrease in the values of inflammatory markers and the markers for myocardial injury, and normalization of echocardiographic findings.

One of the children (patient 10) developed a complete AV-block (Fig. 3). The 8-year old girl presented with a 5-day history of fever, cough, headache, and abdominal pain. Because of the critical condition, with



Фиг. 1. Рентгенография с кардиомегалия и белодробен застой при дете с кардиологично засягане в рамките на COVID-19 (пациент 4)

Fig. 1. Chest X-ray with cardiomegaly and pulmonary congestion by a child with cardiac involvement by COVID-19 (patient 4)



Фиг. 2. Удължен QT-интервал на ЕКГ (пациент 4) / **Fig. 2.** Prolonged QT-interval on ECG (patient 4)

от 5 дни. Тежкото клинично състояние с изразени прояви на сърдечна и дихателна недостатъчност са индикации за хоспитализация. Изразената сърдечна и дихателна недостатъчност налагат ендотрахеална интубация и поставяне на детето на апаратна вентилация, както и стартиране на инотропна терапия. Ехокардиографията показва дилатирана и хипоконтрактилна лява камера, от компютърната томография има данни за двустранна пневмония, а от лабораторните изследвания се констатират повишени стойности на маркерите за възпалителна активност и на тропонина и положителни SARS-CoV2-IgG антитела. На базата на тези резултати е поставена диагнозата MIS-C и е започнато лечение с имуноглобулини, антибиотици, кортикостероиди и антикоагуланти. На третия ден от хоспитализацията камерната честота се понижава до 35 уд./min, клиничното състояние критично се влошава и се налага спешно поставяне на временен пейсмейкър. При увода в анестезия момичето направи асистолия, наложила пълен обем на кардиопулмонална ресусцитация. След възстановяване на циркулацията е регистри-

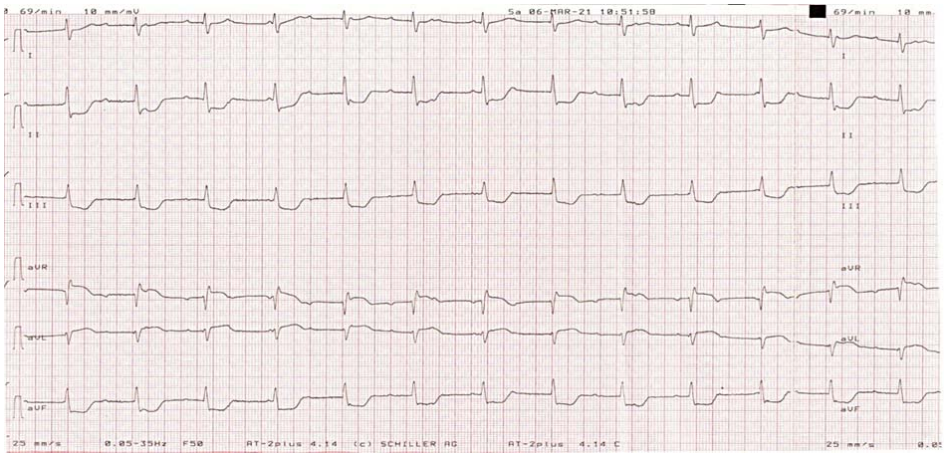
respiratory insufficiency and heart failure symptoms, the child was intubated and started on inotropic support. The ECG showed complete AV-block with a ventricular rate of 75/min and with ST-T changes (Fig. 3); echocardiography revealed dilated left ventricle with reduced contractility, CT-scan of the lungs showed bilateral pneumonia, the inflammatory markers were elevated, in combination with high troponin levels, and positive SARS-CoV2-IgG antibodies. The diagnosis MIS-C was made and treatment with immunoglobulins, antibiotics, corticosteroids, and anticoagulants was initiated. During the next 2 days, the cardiac function deteriorated further, and while still on mechanical ventilation and inotropic support, extreme bradycardia with a ventricular rate of 35/min was registered, and the patient was indicated for temporary emergency pacing. Upon induction of anesthesia, the child became asystolic, requiring extensive resuscitation. After circulation recovery, the ECG showed nodal tachy-

рана нодална тахикардия с камерни честоти 150-170 уд./min, която е овладяна с amiodarone. На 7-ия ден от постъпването е възстановен синусовия ритъм с AV блок I ст., който се задържа в хода на проследяването. Временният пейсмейкър е отстранен на 5-ия ден от поставянето му.

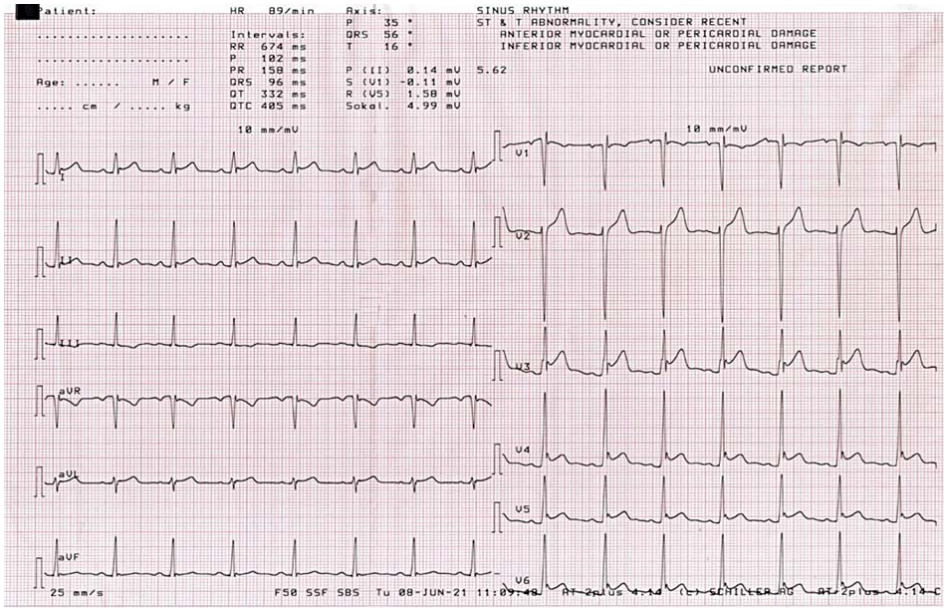
При един случай (пациент 9) се наблюдава нарушена реполяризация със ST-елевации в левите прекордиални отвеждания (фиг. 4). При едно от децата – 6-месечното кърмаче с миокардит (пациент 8), е регистрирана предсърдна тахикардия, която бързо се купира под инфузия с амиодарон. Описаните ЕКГ изменения претърпяват пълно обратно развитие в рамките на първите няколко дни от лечението, с изключение на персистиращите негативни Т-вълни при болния с изолиран миоперикардит (фиг. 5) и на удълженото AV провеждане при детето с пълен AV блок.

cardia with a heart rate of 140-170/min. A temporary transvenous pacemaker (PM) was inserted, and the patient was started on intravenous amiodarone which resulted in a slower ventricular rate of 70/min. 3 days later sinus rhythm was restored, with first-degree AV-block, which allowed removal of the PM 5 days after its insertion.

One child (patient 9) had repolarization abnormalities with ST-elevations in the left precordial leads (Fig. 4). In one of the cases – the 6-month old infant with myocarditis (patient 8), had atrial tachycardia which rapidly resolved under amiodarone infusion. The presented ECG changes resolved completely within the first several days of treatment, except the persistent negative T-waves by the patient with isolated myopericarditis (Fig.5) and the prolonged AV-conduction by the child with complete AV-block.

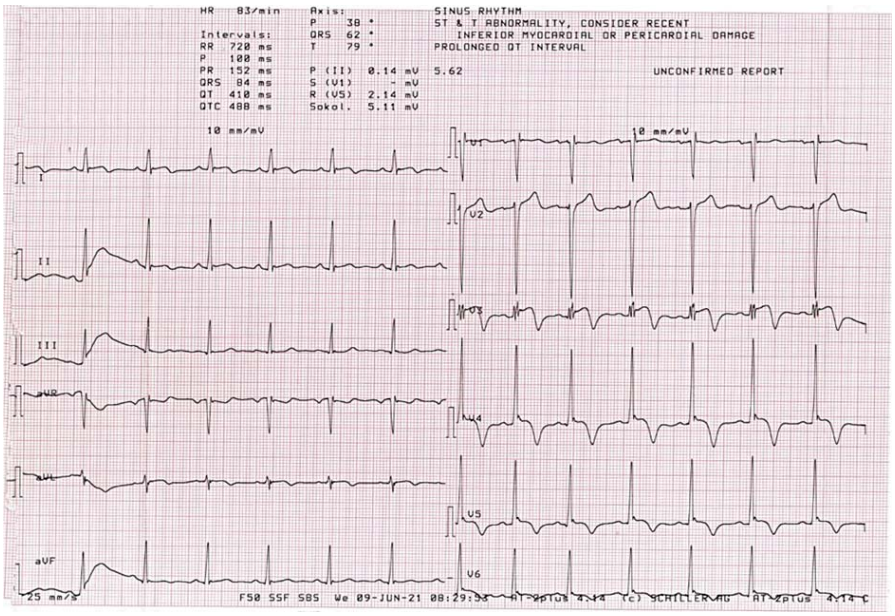


Фиг. 3. Пълен AV блок с нарушена реполяризация (пациент 10) / **Fig. 3.** Complete AV block with abnormal repolarization (patient 10)



Фиг. 4. ST-елевации в острата фаза на COVID миоперикардит (пациент 9)

Fig. 4. ST-elevations in the acute phase of COVID myopericarditis (patient 9)



Фиг. 5. Персистиращи негативни Т-вълни в подострата фаза на на COVID миоперикардит (пациент 9)

Fig. 5. Persistent negative T-waves in the subacute phase of COVID myopericarditis (patient 9)

Ехокардиография

Ехокардиографската находка е сходна при всички пациенти, като при постъпването има данни за конгестия на лява камера с дилатация и хипоконтрактилна функция, със средна стойност на фракцията на изтласкване (ФИ) 48% (от 38 до 58%, SD 6.37) с различна по степен митрална инсуфиценция (фиг. 6). Данните от ехокардиографското изследване в острата фаза и на 6-ия месец са представени на табл. 4. При 5 от 10 пациенти са с малък перикарден излив – в 3 от случаите в комбинация с малки едностранни или двустранни плеврални изливи. Едно от децата има само двустранни плеврални изливи без перикарден излив. Моментът от болничния престой, в който се наблюдават най-тежко изявените прояви на сърдечна недостатъчност, съвпада с най-ниските стойности на ФИ на ЛК и с най-високите нива на тропонина и на BNP (табл. 3). При 7 от пациентите има понижени систолни скорости от тъканния доплер на латералния и на медиалния сегмент на лявата камера (< 8 cm/s).

КМРТ

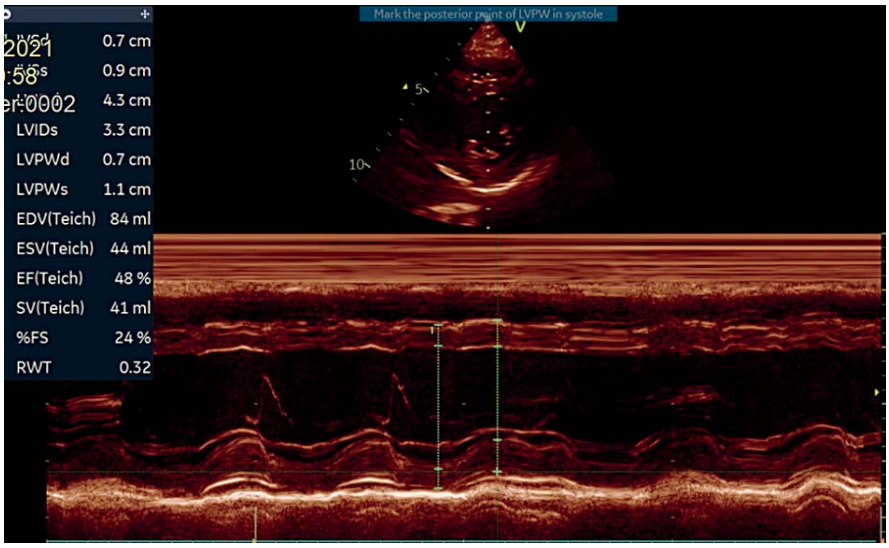
При всички деца КМРТ показва данни за остър миокардит със зони на едем в миокарда и необширни зони на късно усилване (резултат на некроза или фиброза), ангажиращи от 10 до 30% от миокарда (фиг. 7). При два от случаите има зони на исхемия на папиларните мускули на лявата камера, а при един случай (пациентът с изолиран миоперикардит и с реполяризационни нарушения от ЕКГ) – ограничени зони на исхемия в миокарда (табл. 4).

Echocardiography

Echocardiographic findings were similar for all patients. Upon admission, there was evidence of left ventricular congestion with dilation and reduced contractility, with mean values of ejection fraction (EF) 48% (from 38 to 58%, SD 6.37) with varying degrees of mitral regurgitation (Fig. 6). The findings from the echocardiography studies in the acute phase and on the sixth month are presented in Table 4. 5 out of 10 patients had a small pericardial effusion – in 3 of the cases in combination with small unilateral or bilateral pleural effusions. One of the children had only bilateral pleural effusions without pericardial effusion. The time of the hospital stay with the most pronounced heart failure signs coincided with the lowest values of EF of the left ventricle and with the highest levels of hs-troponin and BNP (Table 3). 7 of the patients had reduced systolic velocities from the tissue Doppler of the lateral and of the medial segment of the left ventricle (< 8 cm/s).

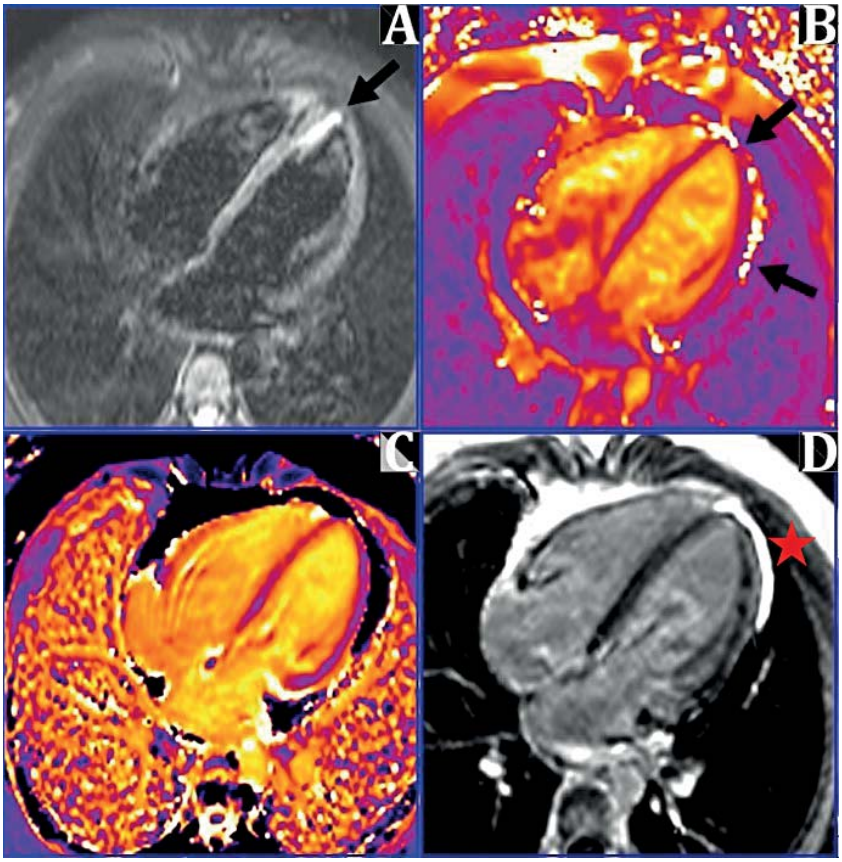
CMR

In all patients CMR showed evidence of acute myocarditis with areas of edema in the myocardium and limited areas of late enhancement (as a result of necrosis/fibrosis), affecting 10 to 30% of the myocardium (Fig. 7). In two cases there were areas of ischemia of the left ventricular papillary muscles, and in one case (the patient with isolated myopericarditis and abnormal repolarization on ECG – limited areas of myocardial ischemia The results from the chest X-ray, ECG, echocardiography, and CMR are summarized in Table 4.



Фиг. 6. Ехокардиографско изследване (парастернална късоосева проекция), показващо дилатация на лявата камера с понижена контрактилна функция, както и минимален перикарден излив зад лявата камера с хиперехогенност на перикарда (пациент 10)

Fig. 6. Echocardiographic study (parasternal short-axis view), demonstrating left ventricular dilation with reduced contractility and minimal pleural effusion behind the left ventricle with pericardial hyperechogenicity (patient 10)



Фиг. 7. КМРТ на 4-ия ден от заболяването (пациент 1). А. Едем на миокарда (стрелка) в областта на апикалния септум и на постеролатералната стена на ЛК В. Удължено Т2 време за релаксация (53-65 ms) в апикалния септум и по свободната стена на лявата камера, резултат на едем (стрелки) С. Удължено Т1 време за релаксация (до 1400ms) и петнисто интрамурално късно усилване (звезда) (D) в апикалния септум и в латералната стена на лява камера, резултат на миокардна некроза/фиброза

Fig. 7. KMRT on the 4th day of illness (patient 1). A. Horizontal long axis TIRM image displaying edema in the apical septum and the posterolateral wall of the LV. Horizontal long axis T2 (B) and T1 (C) mapping depicting prolonged T2 and T1 relaxation times at the same area. D. Horizontal long axis LGE images – there is a late enhancement (myocardial necrosis/fibrosis) in the lateral wall of the LV

Таблица 4. Резултати от рентгенографията, ЕКГ, ЕхоКГ и КМРТ при пациентите с кардиологично засягане в рамките на COVID-19

Table 4. Results from the X-ray, electrocardiogram (ECG), echocardiography (EchoCG), cardiac magnetic resonance (CMR) by the patients with cardiac involvement by COVID-19

Пациент	Рентгенография	ЕКГ	ЕхоКГ в острата фаза	КМРТ в острата фаза	ЕхоКГ на 6-ия месец	КМРТ на 6-ия месец
Patient	X-ray	ECG	EchoCG in the acute phase	CMR in the acute phase	EchoCG on the 6th month	CMR on the 6th month
1	КТИ 0.57, белодробен застой	Синусова тахикардия	Дилатация и понижен контрактилитет на ЛК – ФИ 44%, понижени СС от ТД	Остър миокардит със зони на едем и необширни зони на некроза в апикалния септум и латералната стена на ЛК, ангажиращи по-малко от 1/5 от миокарда	Нормализирани размери и контрактилна функция на ЛК – ФИ 62% нормални СС от ТД	Зоните на едем и некроза в апикалния септум и латералната стена на ЛК са редуцирани, но персистират
	CTR 0.57, pulmonary congestion	Sinus tachycardia	Dilation and reduced contractility of the LV – EF 44%, reduced SV from the TD	Acute myocarditis with areas of edema and limited areas of necrosis in the apical septum and the LV free wall, affecting less than 20% of the myocardium	Normal dimensions and contractility of LV, EF 62%, normal systolic velocities from the tissue Doppler	The areas of edema and necrosis in the apical septum are reduced but still persistent
2	КТИ 0.58, белодробен застой	Нормална	Дилатация и понижен контрактилитет на ЛК – ФИ 53%, МИ 1-2 степен, понижени СС от ТД, малък ПИ	Остър миокардит със зони на едем и необширни зони на некроза, ангажиращи по-малко от 1/5 от миокарда, късно усилване в областта на постеромедиалния папиларен мускул на ЛК	Недилатирана лява камера с нормален контрактилитет, МИ 1-2 степен, леко понижени СС от ТД	Редукция на зоните на активно възпаление с персистиране на ограничени зони на едем на латералната стена на ЛК, необширни зони на фиброза, персистира късното усилване в областта на постеромедиалния папиларен мускул на ЛК
	CTR 0.58, pulmonary congestion	Normal	Dilation and reduced contractility of the LV – EF 53%, MR 1-2 degree, reduced SV from the TD, small PE	Acute myocarditis with limited areas of edema and necrosis affecting less than 20% of the myocardium, late enhancement in the region of the posteromedial papillary muscle	Normal dimensions and contractility of LV, MI 1-2 degree, normal SV from the TD	Reduction of the areas of active inflammation with the persistence of limited areas of edema in the LV lateral wall, limited areas of fibrosis, the persistence of the late enhancement in the region of the posteromedial papillary muscle
3	КТИ 0.64, белодробен едем, двустранни ПлИ	Нормална	Дилатирана и хипоконтрактика лява камера – ФИ 48%, МИ 2-3 ст, понижени СС от ТД, ПИ, двустранни ПлИ	Остър миокардит с необширни зони на едем и значимо по-разпространени участъци на късно усилване в миокарда на ЛК	Нормализирани размери и контрактилна функция на ЛК – ФИ 69%, нормални СС от ТД	–
	CTR 0.64, pulmonary congestion, bilateral PIE	Normal	Dilation and reduced contractility of the LV – EF 48%, MR 2-3 degree, reduced SV from the TD, PE, bilateral PIE	Acute myocarditis with limited areas of edema and diffuse areas of late enhancement in the LV myocardium	Normal dimensions and contractility of LV, EF 69%, normal SV from the TD	–
4	КТИ 0.65, бели дробове тип „матово стъкло“, двустранни ПлИ	Прогресивно удължаване на QT/QTc от 286/380 мс до 508/532 мс, като в покой СЧ е около 50/мин	Дилатирана и хипоконтрактилна лява камера, ФИ 46%, МИ 2 ст, малък ПИ, двустранни ПлИ	Остър миоперикардит с необширни зони на едем на миокарда, дифузни зони на късно усилване в свободната стена на ЛК и апикално и в областта на папиларните мускули	Нормализирани размери и контрактилна функция на ЛК – ФИ 68%, нормални СС от ТД	Обратно развитие на зоните на едем, ограничени участъци на късно усилване в свободната стена на ЛК и папиларните мускули
	CTR 0.65, pulmonary ground-glass opacity, bilateral PIE	Progressive QT/QTc prolongation from 286/380 msec to 508/532 msec	Dilation and reduced contractility of the LV – EF 46%, MR 2 degree, PE, bilateral PIE	Acute myopericarditis with limited areas of myocardial edema, diffuse areas of late enhancement in the free wall of the LV, and the papillary muscles	Normal dimensions and contractility of LV, EF 68%, normal SV from the TD	Resolution of the areas of edema, limited areas of fibrosis in the free wall of the LV and the papillary muscles
5	КТИ 0.55, пневмония, двустранни ПлИ	Синусова тахикардия	Дилатация и конгестия на ЛК – ФИ 55%, понижени СС от ТД, двустранни ПлИ	–	Нормализирани размери и контрактилна функция на ЛК –фи 64%, нормални СС от ТД	–
	CTR 0.55, pneumonia, bilateral PIE	Sinus tachycardia	Dilation and reduced contractility of the LV – EF 55%, reduced SV from TS, bilateral PIE	–	Normal dimensions and contractility of LV, EF 64%, normal SV from the TD	–

Продължение на табл. 4 / Continuation of table 4

6	КТИ 0.57, белодробен едем	Синусова тахикардия	Дилатация и депресия на контрактилната функция на ЛК - ФИ 38%, МИ 1-2 ст, понижени СС от ТД	Остър миокардит със зони на едем и дифузни зони на късно усилване ангажиращи миокарда на ЛК и частично на ДК и ограничени зони на исхемия към върховете на папиларните мускули	Нормализирани размери и контрактилна функция на ЛК, ФИ 64%,МИ 1 ст, нормализирани СС от ТД	Не се установяват зони на едем, персистират зоните на фиброза в ЛК и ДК, зони на исхемия към върховете на папиларните мускули, ограничена исхемия в басейна на ДКА
	CTR 0.57, pulmonary edema	Sinus tachycardia	Dilation and reduced contractility of the LV – EF 38%, MR 1-2 degree, reduced SV from the TD	Acute myocarditis with areas of edema nad diffuse areas of late enhancement affecting the LV myocardium and partially the RV myocardium with limited areas of ischemia of the papillary muscles	Normal dimensions and contractility of LV, EF 64%, MR 1 degree, normal SV from the TD	Resolution of the areas of edema, persistent areas of fibrosis in both ventricles, areas os ischemia of the papillary muscles, limited ischemia in the RCA area of supply
7	КТИ 0.54, белодробна хиперволемия	Синусова тахикардия	Дилатирана ЛК с понижен контрактилитет - ФИ 51%, МИ 1 ст, понижени СС от ТД, малък ПлИ	Данни за миокардит с ограничени зони на едем и на късно усилване, ангажиращи до 20% от миокарда на ЛК	Нормализирани размери и контрактилна функция на ЛК, ФИ 68%,МИ 1 ст, нормализирани СС от ТД	Обратно развитие на зоните на едем, персистират зоните на фиброза, ангажиращи до 20% от миокарда
	CTR 0.54, pulmonary congestion	Sinus tachycardia	Dilated LV with reduced contractility - EF 51%, MR 1 degree, reduced SV from the TD, small PE	Evidence of myocarditis with limited areas of edema and late enhancement affecting up to 20% of the left ventricular myocardium	Normal dimensions and contractility of LV, EF 68%, MR 1 degree, normal SV from the TD	Resolution of the areas of edema, persistent areas of fibrosis affecting up to 20% of the myocardium
8	КТИ 0.6, белодоробен едем	Предсърдна тахикардия	Демонстративна дилатация и глобална депресия на систолната функция на ЛК с ФИ 38%, понижени СС от ТД	-	Нормални размери и контрактилитет на ЛК, ФИ 64%, нормални СС от ТД	-
	CTR 0.56, pulmonary edema	Atrial tachycardia	Pronounced dilation and reduced contractility of LV – EF 38%, reduced SV from the TD	-	Normal dimensions and contractility of LV, EF 64%, normal SV from the TD	-
9	Нормална	ST-елевации в левите отвеждания	Горногранични размери на ЛК, ФИ - 58%	Зони на оточност в миокарда и локална исхемия , гранична систолна функция на ЛК	Нормализирани размери и контрактилитет на ЛК, ФИ 68%, нормални СС от ТД	-
	Normal	ST-elevations in the left precordial leads	The upper limit of normal dimensions of LV, EF 58%	Areas of edema and local myocardial ischemia, low-normal LV systolic function	Normal dimensions and contractility of LV, EF 68%, normal SV from the TD	-
10	КТИ 0.55, белодробна хиперволемия, пневмония	Пълен АВ-блок	Дилатирана ЛК с понижена ФИ 50%, малък ПИ	Данни за миокардит със зони на едем и късно усилване, ангажиращи до 30% от миокарда на ЛК	Нормални размери и контрактилитет на ЛК, ФИ 62%, леко понижени СС от ТД	Значително редуцирани зони на едем и късно усилване, ограничена исхемия в басейна на ДКА
	CTR 0.55, pulmonary congestion, pneumonia	Complete AV-block	Dilated LV with reduced EF 50%, small PE	Evidence of myocarditis with areas of edema and late enhancement affecting up to 30% of the left ventricular myocardium	Normal dimensions and contractility of LV, EF 62%, slightly reduced SV from the TD	Significantly reduced areas of edema and late enhancement, limited areas of ischemia in the RCA area of supply

ДКА – дясна коронарна артерия, КТИ – кардиоторакален индекс, ЛК – лява камера, МИ – митрална инсуфициенция, ПИ – перикарден излив, ПлИ – плеврален излив, СС – систолни скорости, ТД – тъканен доплер, ФИ – фракция на изтласкване

CTR – cardiothoracic ratio, EF – ejection fraction, LV – left ventricle, MR – mitral regurgitation, PE – pericardial effusion, PIE – pleural effusion, RCA – right coronary artery, RV – right ventricle, SV – systolic velocities, TD – tissue Doppler

Проведено лечение

Болничното лечение беше с продължителност средно 14 дни (6-34 дни, SD 7.68). В основата на терапията са интравенозни имуноглобулини в доза 1-2 g/kg, максимално 70 g, прилагат се още инотропна поддръжка, антибиотици, кортикостероиди и антикоагуланти. При две от децата се наложи провеждане на апаратна вентилация – при пациент 10 поради тежка пневмония с дихателна недостатъчност и при пациент 8, отново поради пневмония с дихателна недостатъчност, в комбинация с тежка сърдечна недостатъчност. При нито едно от децата с изливи не се наложи хирургичен дренаж.

Ход на заболяването

В рамките на първите 48-72 часа след началото на имуномодулаторната терапия наблюдавахме драматично подобрение в клиничното състояние на пациентите, с пълно преминаване на фебрилитета, с редукция на симптомите на сърдечна недостатъчност и нормализиране на резултатите от лабораторните изследвания. Рентгенографски се регистрира нормализиране на размерите на сърдечната сянка и понижаване на белодробния застой. Както беше отбелязано по-горе, ЕКГ-измененията претърпяха пълно обратно развитие, с изключение на персистиращи негативни Т-вълни при пациент 9 и АВ-блок 1 степен при пациент 10.

Ехокардиографската находка също се нормализира много бързо, с редукция на диастолния размер на лява камера, понижаване на митралната инсуфициенция до минимална, с възстановяване на контрактилната функция и пълна резорбция на изливите в плеврите и перикарда. Единственият ехокардиографски показател, който се задържа под референтните стойности, бяха систолните скорости от тъканния Доплер на латералния и на медиалния сегмент на лява камера. Измененията на КМРТ, който беше проведен средно около 1 седмица след началото на симптомите, се регистрираха на фона на напълно нормализирани размери и ФИ на ЛК.

Проследяване

Пациентите бяха проследени на 6-тата седмица след изписването, на 1-ия, 3-ия и на 6-ия месец. Нито едно от децата нямаше субективни оплаквания, ЕКГ беше нормална при 8/10 пациенти, като при пациент 9 персистираха негативните Т-вълни, а при пациент 10 – удължено АВ-провеждане. Ехокардиографията беше с данни за нормализирани размери и ФИ на ЛК, с редуцирана или напълно преминала МИ, с хиперехогенност на перикарда при голяма част от пациентите.

Въпреки нормализираните размери и контрактилна функция на ЛК, както и нормалните систолни

Treatment

The hospital stay duration was 14 days on average (6-34 days, SD 7.68). The treatment included intravenous immunoglobulins 1-2 g/kg, maximum 70 g, inotropic support, antibiotics, corticosteroids, and anticoagulants. Two of the children required mechanical ventilation – patient 10 because of severe pneumonia with respiratory failure, and patient 9, again because of pneumonia with respiratory failure, in combination with pronounced heart failure. None of the children with pleural or pericardial effusions required surgical drainage.

Course of the disease

Within the first 48-72 hours after the start of immunomodulatory treatment, we observed a dramatic improvement in the clinical condition of the patients, with complete resolution of fever, reduction of the heart failure symptoms, and normalization of laboratory tests. The cardiothoracic ratio and the pulmonary vascular markings came back to normal on the chest X-ray. As it was mentioned before, the ECG changes underwent complete resolution, except the persistent negative T-waves by patient 9 and first-degree AV-block by patient 10.

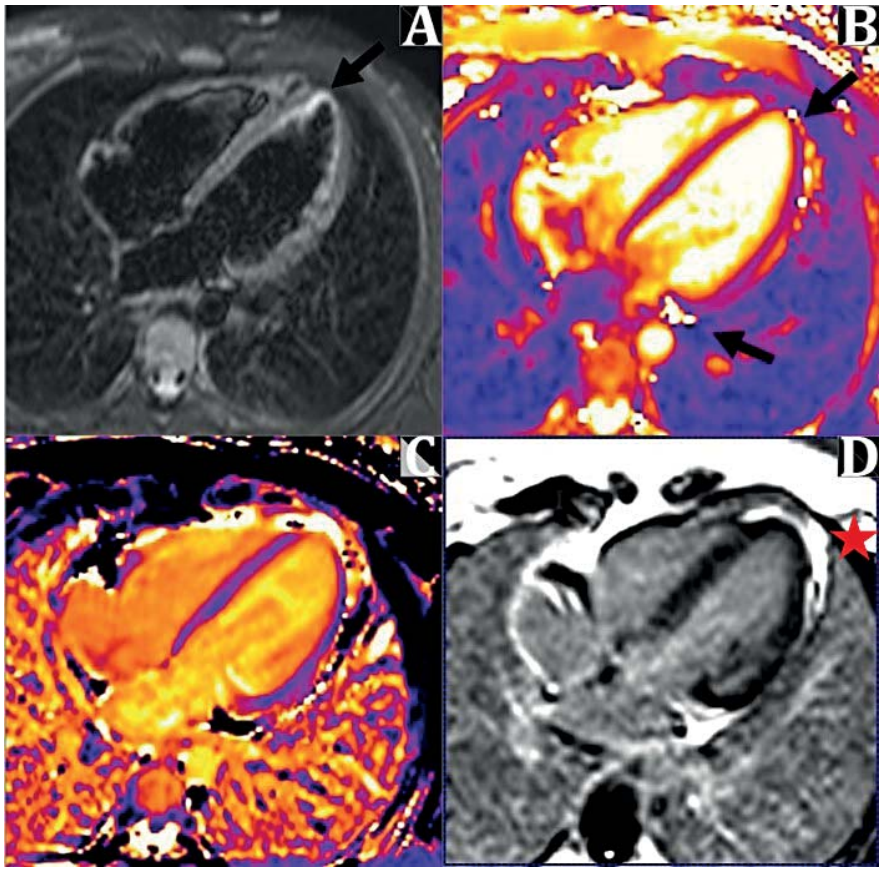
The echocardiographic findings showed a very rapid positive evolution with reduction of the left ventricular diastolic dimensions, decrease of the mitral regurgitation to minimal, restored contractility, and full resorption of the pleural and pericardial effusions. The only echocardiographic measurement which remained below the reference ranges was the tissue Doppler systolic velocity of the lateral and the medial segment of the left ventricle. The pathological changes on CMR, which was performed on average one week after the first clinical presentation, were observed by completely normal left ventricular dimensions and contractility on echocardiography.

Follow-up

The patients were seen on the sixth week after hospital discharge, on the first, the third, and the sixth month. None of the children had subjective complaints, ECG was by 8/10 patients, as patient 9 had persistent negative T-waves, and patient 10 – prolonged AV-conduction. Echocardiography revealed normal left ventricular dimensions and contractility, with reduced or completely resolved mitral regurgitation, and with pericardial hyperechogenicity by most patients.

скорости от тъканния Доплер на латералния и на медиалния сегмент на лява камера на 6-ия месец от дебюта на заболяването при 9 от 10 случаи, при 50% от децата, при които беше проведен контролен КМРТ 6 месеца след изписването, едемът и зоните на некроза/фиброза в миокарда персистират, макар и с по-ограничени размери и с намален обем. (фиг. 8).

Despite the normalized dimensions and contractile function of the LV, as well as the normal tissue Doppler systolic velocities on the sixth month by 9/10 cases, in 50% of the children who had control CMR, there was persistency of the edema and the areas of necrosis/fibrosis in the myocardium, even though they were reduced (Fig. 8).



Фиг. 8. Контролен КМРТ при пациент 1 на 5-ия месец от заболяването. A. Едемът в миокарда (стрелка) в областта на апикалния септум и на постеролатералната стена на ЛК е намалял като разпространение и интензивност, но персистира. B. Стойностите на T2 времето за релаксация са по-ниски (максимално до 58 ms). Със стрелки са обозначени зоните на едем. C. T1 времето за релаксация е по-нискостепенно удължено (максимално до 1200 ms). D. Зоните на късно усилване (некроза/фиброза) (звезда) персистират, макар и по-ограничени

Fig. 8. Follow-up MRI images by patient 1 on month 5 of the disease. A. The edema in the apical septum and the posterolateral wall of the left ventricle is smaller and less intense but still persistent. B. The T2 relaxation time is reduced (maximal to 58 ms). C. T1 relaxation time is shorter, compared to the previous examination (maximal to 1200 ms). D. The areas of late enhancement (necrosis/fibrosis) in the myocardium are still persistent, though smaller and less intense

Обсъждане

Мултиситемният възпалителен синдром при децата с COVID-19 е ново заболяване, познанията ни за което постоянно се обогатяват. SARS-CoV-2 вирусът навлиза в клетките чрез свързване с функционалния си рецептор – ангиотензин-конвертиращия ензим-2 (ACE-2), който има висока експресия в пневмоцитите, в кардиомиоцитите, в съдовия ендотел и в някои клетки на имунната система [9, 10]. При свързване на SARS-CoV-2 с ACE-2 се нарушава ензимната функ-

Discussion

Multisystem inflammatory syndrome by children with COVID-19 is a new disease, and our knowledge about it is constantly increasing. SARS-CoV-2 enters the cells through binding with its functional receptor – ACE-2, which is highly expressed in pneumocytes, cardiomyocytes, and vascular endothelium, as well as in some immune cells [9, 10]. Upon binding of SARS-CoV-2 with ACE-2, the enzyme function is disturbed

ция и се стига до повишени нива на AT II, а оттам – до вазоконстиркция и възпаление. Тъканното увреждане настъпва директно – чрез инвазия на вируса в клетките, и индиректно – посредством освобождаване на цитокини и маркери на възпалението. Прекомерният инфламаторен отговор, съпътстван от цитокинова буря, е в основата на мултиорганното засягане [11]. Възпалението на ендотела води до дисфункция и създава предпоставка за протромботично състояние.

Други наименования, които са използвани за обозначаване на MIS-C, са: хиперинфламаторен шок при децата с COVID-19, "Coronasacki", "Kawashocky", педиатричен асоцииран със COVID-19 инфламаторен синдром (Pediatric COVID-19-associated inflammatory disorder – PCAID) [12]. Много характерна за MIS-C е времевата асоциация със SARS–CoV-2 инфекциите, като случаите на мултисистемния инфламаторен синдром зачестяват в рамките на 2-6 седмици след пика на COVID-19. Представените от нас 10 случая на деца с кардиологично засягане в резултат на коронавирусна инфекция постъпват в Клиниката няколко седмици след пика на втората вълна на COVID-19 пандемията в България през 2020 г., като диагнозата е базирана на публикуваните дефиниции на MIS-C – на Световната здравна организация (World Health Organization – WHO) [13], на Royal College of Paediatrics and Child Health (RCPCH) [14] и на Центъра на контрол и превенция на заболяванията (Centers for Disease Control and Prevention – CDC) [15] (табл. 5).

Общото между различните дефиниции на MIS-C е наличието на [16]:

1. Фебрилитет
2. Лабораторни данни за възпаление
3. Мултиорганно засягане без друга алтернативна диагноза
4. Данни за COVID-19 инфекция или за скорошна експозиция на SARS-CoV-2.

Сърдечно засягане се наблюдава при 80-85 % от случаите с MIS-C и е определящ фактор за тежестта на заболяването. Описани са: левокамерна дисфункция (при 20-55% от случаите); дилатация на коронарните артерии (при около 20% от болните); проводни нарушения (при около 8-12% от пациените), както и засягане на клапите и перикардни и плеврални изливи. В малък процент от случаите въвличането на сърцето в болестния процес в детската възраст може да не е част от MIS-C, а да е изолирано.

В научната литература вече са описани хиляди случаи на MIS-C. Едни от първите описани случаи на заболяването в България са във Варна [17, 18]. Дашева и сътр. представят 6 случая на деца с MIS-C и миокардит непосредствено след пика на втората вълна на COVID-19 [19]. Нашите резултати по отношение на демографската характеристика,

which leads to increased levels of AT II, and hence – to vasoconstriction and inflammation. Tissue injury occurs directly – though viral invasion into the cells, and indirectly – through cytokine and inflammatory markers release. The excessive inflammatory response, accompanied by cytokine storm, is the basis of multiorgan involvement [11]. Endothelial inflammation leads to its dysfunction and is a prerequisite for a prothrombotic state.

Other names which have been used for MIS-C are: hyperinflammatory shock by children with COVID-19, "Coronasacki", "Kawashocky", Pediatric COVID-19-associated inflammatory disorder (PCAID) [12]. Very typical for MIS-C is the timely association with SARS-CoV-2 infections, as the frequency of MIS-C cases increases 2-6 weeks following the peak of COVID-19. The presented 10 cases of children with cardiac involvement as a result of coronavirus infection were admitted at our clinic several weeks after the peak of the second COVID-19 wave in Bulgaria in 2020. We based our diagnosis on the published definitions of MIS-C – of the World Health Organization (WHO) [13], the Royal College of Paediatrics and Child Health (RCPCH) [14], and of the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) [15] (Table 5).

The different definitions for MIS-C have in common the presence of [16]:

1. Fever
2. Laboratory evidence of inflammation
3. Multiorgan involvement with no alternative diagnosis
4. Evidence of COVID-19 infection or recent exposure to SARS-CoV-2

Cardiac involvement is observed in 80-85 % of the cases with MIS-C and is a determining factor for disease severity. The following have been described: left ventricular dysfunction (in 20-55% of the cases); coronary artery dilation (in 20% of the cases); conduction disturbances (by 8-12% of the patients), as well as valvular involvement and pericardial and pleural effusions. In a small percentage of the cases, cardiac involvement by children with COVID-19 may be isolated and not a part of MIS-C.

Thousand cases of MIS-C have been described in the scientific literature. Some of the first reported cases of MIS-C in Bulgaria were in Varna [17, 18]. Dasheva et al. have described six cases of children with MIS-C and myocarditis following the second peak of COVID-19 [19]. Our results regarding the demographic characteristics, the clinical presenta-

Таблица 5. Дефиниции на RCPCH, CDC и WHO за MIS-C / Table 5. RCPCH, CDC, and WHO definitions of MIS-C.

Критерии / Criteria	RCPCH	CDC	WHO
Възраст Age	Всички деца (възрастта не е дефинирана)	< 21 години	0-19 години
	All children (age undefined)	< 21 years	0-19 years
Фебрилитет Fever	Персистиращ фебрилитет (≥ 38.5 градуса)	Фебрилитет ≥ 38 градуса в продължение на ≥ 24 часа или субективно чувство за повишена температура	Фебрилитет в продължение ≥ 3 дни
	Persistent fever (≥ 38.5 degrees Celsius)	Fever ≥ 38 degrees Celsius for ≥ 24 hours or a subjective feeling for elevated body temperature	Fever for ≥ 3 days
Клинични симптоми Clinical presentation	Наличие и на двата симптома: 1. Дисфункция на един или на множество огани **плюс** 2. Допълнителни симптоми	Наличие и на двете: 1. Тежко заболяване (изискващо хоспитализация) **Плюс** 2. Засягане на ≥ 2 органи и системи	Наличие на поне две от следните: 1. Обрив, кнюнктивит и мукокутанно възпаление 2. Хипотензия или шок 3. Засягане на сърцето 4. Коагулопатия 5. Остри гастроинтестинални симптоми
	Presence of both: 1. Dysfunction of one or more organs in combination with 2. Additional symptoms	Presence of both: 1. Severe disease (requiring hospitalization) in combination with 2. Involvement of >/= 2 organs and systems	Presence of at least two of the following: 1. Rash, conjunctivitis, mucocutaneous inflammation 2. Hypotension or shock 3. Cardiac involvement 4. Coagulopathy 5. Acute gastrointestinal symptoms
Възпаление Inflammation	Наличие и на трите: 1. Неутрофилия **плюс** 2. Повишен CRP **плюс** 3. Лимфопения	Лабораторни данни за възпаление, включващи, но неограничени до, едно или повече от следните: ↑CRP; ↑CYE ↑фибриноген ↑прокалцитонин ↑d-димери ↑феритин ↑LDH; ↑IL-6; неутрофилия лимфопения хипоалбуминемия	Повишени нива на маркерите за възпаление, включващи някое от следните: ↑CRP; ↑CYE ↑прокалцитонин
	Presence of all three: 1. Neutrophilia **plus** 2. Elevated **plus** 3. Lymphopenia	Laboratory evidence of inflammation including but not limited to one or more of the following: ↑CRP; ↑ESR ↑fibrinogen ↑procalcitonin ↑d-dimers ↑ferritin ↑LDH; ↑IL-6; neutrophilia lymphopenia hypoalbuminemia	Elevated inflammatory markers including one of the following: ↑CRP; ↑ESR ↑procalcitonin
Връзка със SARS-CoV2 Association with SARS-CoV2	Позитивен или негативен PCR	Скорошни данни за някое от следните: Позитивен PCR Позитивна серология Позитивен антигенен тест Експозиция на COVID-19 в рамките на предшестващите 4 седмици	Данни за COVID-19: Позитивен PCR Позитивна серология Позитивен антигенен тест Контакт с болен от COVID-19
	Positive or negative PCR	Recent evidence of one of the following: Positive PCR Positive serology Positive antigen test Exposure to COVID-19 within last 4 weeks	Evidence of COVID-19: Positive PCR Positive serology Positive antigen test Exposure to infected with COVID-19 person
Изключения Exceptions	Други инфекции	Липса на алтернативна диагноза	Липса на явен инфекциозен причинител
	Other infections	Lack of an alternative diagnosis	Lack of a clear infectious cause

клиничната изява, промените от електрокардиограмата и ехокардиографията са сходни с тези от метаанализ на Ghodsi и сътр., публикуван в Archives of Pediatric Infectious Diseases [20]. В него са включени над 30 публикации, обхващащи данните на почти 600 пациенти. По отношение на демографските характеристики, е установено, че децата, които развиват MIS-C вследствие на инфекция със SARS-CoV-2, обикновено са по-големи от тези с болестта на Кавазаки – средна възраст 9 години. Най-често клиничната изява започва 4-6 седмици след контакт с вируса, като PCR тестът обикновено е негативен и единствено позитивните антитела са индикатор за контакт с коронавируса. Почти всички засегнати деца са напълно здрави до този момент. Средната възраст на лекуваните от нас пациенти беше 11.2 години, 2/3 бяха от мъжки пол, всички имаха отрицателен PCR-тест и положителни anti-SARS-CoV2 IgG-антитела, като нито едно дете нямаше данни за подлежащи заболявания.

Клиничната картина при описаните досега в световните бази данни случаи с MIS-C включва персистиращ фебрилитет, гастроинтестинални симптоми (коремна болка, диария, повръщане). Наблюдавани са и характерни за болестта на Kawasaki мукокутанни прояви (кожен обрив и конюнктивит), също оток на крайниците, лимфаденопатия, главоболие, лек респираторен дистрес, миалгия, уморяемост, сърдечни прояви [21, 22]. За разлика от болестта на Kawasaki, при която най-честата кардиологична проява са аневризмите на коронарните артерии, при пациентите с MIS-C по-често се наблюдават хипотензия, шок и сърдечна дисфункция, а много по-рядко има аномалии на коронарните артерии [23]. При нашите пациенти водещата извънсърдечна клинична изява също беше фебрилитетът, последван от гастроинтестинални симптоми, наблюдавахме също пневмония, кожно-лигавични прояви.

При по-голямата част от случаите, диагностицирани с MIS-C, се съобщава за левокамерна систолна дисфункция. Например, Riphagen et al. [24] установяват такава при 6 от 8 пациенти. По литературни данни, нарушен контрактилитет на лява камера се наблюдава при около 80% от пациентите с MIS-C. Някои автори предлагат включването на сърдечната дисфункция като критерий за синдрома. Според Belhadjer и сътр. [25] острата левокамерна недостатъчност (ФИ на ЛК < 50%), а според Grimaud и сътр. кардиогенният шок трябва да бъдат един от критериите за MIS-C (26). Честотата на кардиогенен шок при MIS-C е много по-висока, отколкото при болестта на Kawasaki (съответно 60 спрямо 7%) [7]. Честа кардиологична изява при MIS-C е и перикардитът. Тези наблюдения съвпадат и с нашите данни – различно по степен нарушение на левокамерната

tion, the ECG, and echocardiography changes are similar to those of a meta-analysis of Ghodsi et al., which was published in Archives of Pediatric Infectious Diseases [20]. This meta-analysis summarizes more than 30 publications, including the data of about 600 patients. Concerning the demographic characteristics, the data shows that children who develop MIS-C as a result of SARS-CoV-2 infection usually are older than those with Kawasaki disease – mean age 9 years. The symptoms present most often 4-6 after exposure to the virus when the PCR-test is negative and only the positive antibodies indicate previous exposure to SARS-CoV2. Almost all affected children were healthy, without any underlying disease. The mean age of our patients was 11.2 years, two-thirds of them were male, all of them had a negative PCR-test and positive anti-SARS-CoV2 IgG-antibodies, as well as unremarkable past medical history.

The clinical presentation by the published up to this moment cases of MIS-C includes persistent fever, gastrointestinal symptoms (abdominal pain, diarrhea, vomiting). Typical for the Kawasaki disease mucocutaneous changes (rash and conjunctivitis) have been observed, as well as peripheral edema, lymphadenopathy, headache, mild respiratory distress, myalgia, fatigue, cardiac symptoms [21, 22]. In contrast with Kawasaki disease whose most common cardiac presentations are coronary artery aneurysms, MIS-C patients most often present with hypotension, shock, and myocardial dysfunction and less often have coronary artery anomalies [23]. The leading clinical presentation by our patients was fever, followed by gastrointestinal symptoms; we observed pneumonia and mucocutaneous changes as well.

Most cases of MIS-C are reported to have left ventricular systolic dysfunction. For example, Riphagen et al. [24] report such by 6 out of 8 patients. According to data from the literature, impaired left ventricular contractility is present in almost 80% of the MIS-C patients. Some authors propose the inclusion of myocardial dysfunction as a criterion for the syndrome. According to Belhadjer et al. [25] acute left ventricular failure (EF of LV < 50%), and according to Grimaud et al. – cardiogenic shock, should be one of the criteria for MIS-C [26]. The incidence of cardiogenic shock by MIS-C is much higher compared to Kawasaki disease (60% vs 7% respectively) [27]. Another frequently observed cardiologic manifestation of MIS-C is pericarditis. These observations correlate with our data – varying degrees of left ventricular systolic dysfunction were present in

функция имаше и при десетте деца, при един пациент се изяви кардиогенен шок, в 50% от случаите имаше съпътстващ перикарден излив.

Засягане на коронарните артерии се описва при 0-40% от случаите [28, 29, 30]. Най-често е наблюдавана лека дилатация на коронариите, но има и случаи на големи коронарни аневризми. В нашия анализ нямаме нито един случай на коронарно засягане, което вероятно се дължи на малкия брой участници.

Най-честите описвани изменения от ЕКГ са удължен QT-интервал, промени на ST-сегмента, предсърдни или камерни екстрасистоли, като всички те са неспецифични. Whittaker и сътр. [31] са наблюдавали АВ-блок първа и втора степен, а в две други прочувания е регистрирано предсърдно мъждене [32]. El-Assad и сътр. описват случай на 10-годишно момче с преходни самоограничаващи се епизоди на пълен АВ-блок, при което не са се наложили други интервенции освен приложение на имуносупресори [33]. Dominco и сътр. представят пациент с АВ-блок 2-ра степен тип 2 с периоди на идиовентрикуларен ритъм, при който се е наложило спешно трансвенозно пейсиране [34]. Mehta и сътр. са наблюдавали две деца с MIS-C с пълен АВ-блок, наложил поставяне на трансвенозен пейсмейкър [35]. Всички тези данни за ЕКГ-измененията при MIS-C корелират с нашите резултати.

В по-голямата част от проучванията стойностите на BNP и на тропонина са използвани като биомаркери за диагностициране на миокардно увреждане при пациентите, при които не е проведен КМРТ или миокардна биопсия. Получените от нас резултати също потвърждават важната ролята на тези биомаркери за кардиологично засягане – увеличени нива на BNP имаше при 7 от 10 деца, а тропонинът беше повишен при всички. Важно предимство на нашето проучване е провеждането на КМРТ на 1-ия и на 6-ия месец при по-голямата част от пациентите, което предоставя важна и прецизна информация за тъканните изменения в миокарда.

Като цяло, терапията се базира на симптомите и на тяхната тежест. За тежка клинична картина с хемодинамична нестабилност и необходимост от инотропна поддръжка се съобщава при 20-100% от случаите. Указанията за терапевтично поведение се базират на експертен консенсус и в основата им е имуномодулаторната терапия, по аналогия с болестта на Kawasaki [36, 37]. Използват се IVIG и кортикостероиди. При децата, които не отговарят на това лечение, са прилагани цитокинови блокери като допълнителна терапия, например антагонисти на interleukin (IL)-1 рецептора (anakinra), IL-6 инхибитори (tocilizumab), инхибитори на туморнекрозис фактор-алфа (TNF-α) (infliximab). При нашите пациенти наблюдавахме бързо повлияване на симптоall ten children. One patient presented with cardiogenic shock, and in 50% of the cases, there was accompanying pericardial effusion.

Coronary artery involvement has been described by 0-40% of the cases [28, 29, 30]. Most often mild dilation of the coronary arteries is observed, but there are cases of large coronary aneurysms. In our cohort, there was no case of coronary artery involvement which is probably due to the small number of patients.

The most common ECG changes are QT-interval prolongation, ST-segment changes, atrial or ventricular extrasystoles, which are all non-specific. Whittaker et al. [31] have observed first and second-degree AV-block, and in two other studies atrial fibrillation was registered [32]. El-Assad et al describe a case of a 10-year-old-boy with transient and self-limiting episodes of complete AV-block, who did not require any other interventions besides immunosuppressors [33]. Dominco et al present a patient with type 2 second degree AV-block with periods with idioventricular rhythm who required emergent transvenous pacing [34]. Mehta et al. have observed two children with MIS-C with complete AV-block with a need for transvenous pacing [35]. All these data regarding the ECG changes by MIS-C are similar to our results.

In most studies, the values of BNP and hs-tropo are used as biomarkers of myocardial injury by patients who have not had CMR or myocardial biopsy. Our results confirm the important role of these biomarkers – the values of BNP were elevated by 7 out of 10 children, and hs-troponin was increased by all patients. A very important advantage of our study is that the majority of the children had CMR during the acute phase and on the sixth month, which provides essential and precise information about the tissue alterations in the myocardium.

The therapy is based on the symptoms and their severity. Severe clinical presentation with hemodynamic instability and the need for inotropic support is reported by 20-100% of the cases. The treatment recommendations are based on expert consensus and immunomodulatory therapy plays a major role, similar to Kawasaki disease [36, 37]. Intravenous immunoglobulins and corticosteroids are used. For children who do not respond to this treatment cytokine blockers as additional therapy have been utilized – interleukin-1 (IL-1) receptor antagonists (anakinra), IL-6 inhibitors (tocilizumab), TNF-alpha inhibitors (infliximab). The immunomodulatory therapy by our patients rapidly led to

мите, с преминаване на фебрилитета, подобряване на левокамерната функция и нормализиране на биохимичните показатели в резултат на имуномодулиращата терапия, поради което не се наложи приложението на цитокинови блокери.

Състоянието на хиперкоагулабилитет, стазата на кръвотока в резултат на имобилизацията, възможното ендотелно увреждане и камерната дисфункция са асоциирани с повишен риск за тромботични усложнения. Това налага провеждането на антикоагулантна терапия [38, 39]. В представената от нас серия всички пациенти бяха с повишени D-димери, поради което получиха антикоагулантна терапия с нискомолекулен хепарин по време на болничния престой, последвано от антиагрегантна терапия с Aspirin след изписването. Ползите от противовирусните медикаменти като remdesivir при децата с MIS-C не са доказани и са по-скоро несигурни, тъй като синдромът е по-скоро постинфекциозно усложнение, а не активна инфекция. Въпреки това те биха могли да влязат в съображение при случаите с положителен PCR-тест. Нито едно от лекуваните от нас деца нямаше данни за активна инфекция, поради което не се наложи приложение на противовирусни медикаменти.

В представения ретроспективен анализ са включени децата с MIS-C с най-тежко изразени кардиологични прояви, които са хоспитализирани в нашата клиника. Въз основа на събраната информация, можем да обобщим, че клиничната картина, лабораторните и ехокардиографските изменения и патологичните промени от КМРТ са много сходни между отделните пациенти. Същото се отнася и за отговора към имуномодулаторната терапия, с много бързо подобряване на симптоматиката, с понижаване на маркерите за възпалителна активност и за миокардиоцитолиза и с нормализиране на размерите и контрактилитета на лява камера от ехокардиографията. От друга страна, находката от ЕКГ варира от напълно нормален запис през синусова тахикардия и преходни реполяризационни нарушения до животозастрашаващи ритъмно-проводни нарушения.

За отбелязване е, че броят на децата с MIS-C в България е неколкократно по-голям от описаните от нас случаи, но в нашата клиника са постъпили пациентите с най-изразени кардиологични симптоми. Това прави извадката ни достатъчно репрезентативна за целия спектър от кардиологични прояви, наблюдавани при MIS-C.

Въпреки че се предполага, че децата с подлежащо сърдечно заболяване са с повишен риск за кардиологично засягане в рамките на COVID-19, от началото на пандемията в нашата клиника не е постъпил нито един случай на MIS-C при дете с диагностицирана преди това кардиопатия.

improvement of symptoms, with the resolution of fever, left ventricular function recovery, and normalization of laboratory markers, so that cytokine blockers were not needed.

The hypercoagulability state, the stasis of blood flow due to immobilization, the possible endothelial injury, and the ventricular dysfunction are associated with an increased risk of thrombotic complications. This is why anticoagulant therapy is required [38, 39]. All our patients had elevated D-dimers and were given low-molecular-weight heparin during the hospital stay, followed by antiaggregant therapy with Aspirin after discharge. The benefits of antiviral medications like remdesivir by children with MIS-C are not proven and are rather uncertain because the condition is a post-infectious complication and not an active infection. Despite this, antivirals may come into consideration in cases with positive PCR-test. None of the treated by us children had evidence of active infection; this is why antiviral medications were not used.

The presented retrospective analysis includes the children with the most pronounced cardiological symptoms who were admitted to our clinic. Based on the obtained data, we can summarize that the clinical presentation, the laboratory and echocardiographic changes, and the alterations from CMR are quite similar by the individual patients. The same is true about the response to immunomodulatory therapy, with very rapid improvement of symptoms, reduced levels of inflammatory markers and markers of myocardial injury, and normalization of left ventricular dimensions and contractility from the echocardiography. On the other hand, ECG findings vary from completely normal presentation to life-threatening rhythm and conduction disturbances.

It is worth noting that the number of children with MIS-C in Bulgaria is several times larger than the presented cases but the patients who were admitted to our department were the ones with the most pronounced cardiological symptoms. This makes our cohort representative of the entire spectrum of cardiological symptoms by MIS-C.

Even though it is presumed that children with an underlying cardiac condition are at an increased risk of cardiac involvement by COVID-19, since the start of the pandemic we have not observed any case of MIS-C in a child with previously diagnosed cardiopathy.

В заключение, въпреки че децата са значително по-рядко засегнати от COVID-19, в сравнение с възрастните, при част от тях се развива мултиситемен възпалителен синдром, който е тежко и животозастрашаващо състояние с доминиращи кардиологични прояви, изискващо интензивно лечение. Проследяването на пациентите в бъдеще ще даде отговор на въпроса какви са дългосрочните последствия от кардиологичното засягане в рамките на COVID-19 и каква е корелацията между измененията от КМРТ и евентуални симптоми.

Изводи

- Сърдечното засягане при COVID-19 е имунно-медиирано и в основата на лечението е имуномодулаторната терапия
- Наблюдава се драматично подобрение в клиничното състояние, лабораторната и ехографската находка 48-72 часа след приложение на имуномодулаторна терапия
- Специфичен лабораторен показател за миокардно засягане е тропонинът
- КМРТ е водещото изследване за диагностициране на миокардното засягане
- Измененията на КМРТ се установяват на фона на нормално ехокардиографско изследване и персистират в различна степен при отделните пациенти и на 6-ия месец
- Дългосрочната прогноза остава неясна

Не е деклариран конфликт на интереси

In conclusion, although children are less frequently affected by COVID-19 than adults, some of them develop the multisystem inflammatory syndrome, which is a severe and life-threatening condition with dominating cardiac symptoms, requiring intensive treatment. The follow-up of the patients in the future will answer the question about the long-term consequences of cardiac involvement by COVID-19 and the correlation between CMR changes and possible symptoms.

Conclusions

- Cardiac involvement by COVID-19 is immune-mediated and the treatment is based on immunomodulatory therapy
- Dramatic improvement in symptoms, laboratory and echocardiographic findings is observed 48-72 hours after the start of immunomodulatory therapy
- A specific marker for cardiac injury is hs-troponin
- CMR is the main study for myocardial injury detection
- The changes on CMR are observed by normal findings of the echocardiography and persist at the sixth month
- The long-term prognosis remains unclear

No conflict of interest was declared

Библиография/References:

1. Dong E, Du H, Gardner L. An interactive web.based dashboard to track COVID-19 in real time [letter]. Lancet Infect Dis, 2020;20:533-534.
2. World Health Organization (WHO). WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19: March 2020.
3. CDC. Demographic trends of COVID-19 cases and deaths in the US reported to CDC. Centers for Disease Control and Prevention. October 2021.
4. Saheb Sharif-Askari N, Saheb Sharif-Askari F, Alabed M et al. Airways expression of SARS-CoV-2 receptor, ACE2, and TMPRSS2 is lower in children than adults and increases with smoking and COPD. Mol Ther Methods Clin Dev, 2020;18:1-6.
5. Rehman S, Majeed T, Ansari M, et al. Current scenario of COVID-19 in pediatric age group and physiology of immune and thymus response. Saudi Journal of Biological Sciences. 2020;27:2567-2573.
6. Jones V, Mills M, Suarez D, et al. COVID-19 and Kawasaki disease: novel virus and novel case. Hosp Pediatr 2020;10:537-40.
7. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, et al. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic [letter]. Lancet, 2020;395:1607-8.
8. World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies. Statement to the media following the 2 May Pediatric Intensive Care-COVID-19 International Collaborative conference call. May 2020.
9. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, et al. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic [letter]. Lancet, 2020;395:1607-1608.
10. Chiotos K, Bassiri H, Behrens E, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children during the COVID-19 pandemic: a case series. J Pediatric Infect Dis Soc, 2020;9:393-398.
11. Chiotos K, Bassiri H, Behrens EM, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children during the coronavirus 2019 pandemic: a case series. J Pediatric Infect Dis Soc 2020;9:393-98.
12. Hennon T, Penque M, Abdul-Aziz R et al. COVID-19 associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) guidelines; a Western New York approach. Prog Pediatr Cardiol. 2020:101232. doi: 10.1016/j.ppedcard.2020.101232
13. World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19. May 2020.
14. Royal College of Paediatrics and Child Health. Guidance: paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19. June 2020.
15. Centers for Disease Control and Prevention. Emergency preparedness and response: health alert network. May 2020. URL: https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp.

16. Schlapbach L, Andre M, Grazioli S et al. Best practice recommendations for the diagnosis and management of children with Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS; Multisystem Inflammatory Syndrome in Children, MIS-C) in Switzerland.

17. Гълъбова М., Хаджиева А., Шивачев П. И кол. Мултисистемен възпалителен синдром при деца, свързан с COVID-19 – опит с първи пациенти във Варна. Педиатрия 2021;2:249-53.

18. Хаджиева А., М. Бояджиев, К. Ганева и кол. Клиничен случай на мултисистемен инфламаторен синдром, асоцииран със SARS-CoV-2 инфекция. Педиатрия 2021;2:57-61.

19. Дашева А, Телчарова А, Ганева М и кол. Мултисистемен възпалителен синдром при деца и остър миокардит след SARS-CoV-2 – описание на 6 случая и литературен обзор. Педиатрия 2021;3:59-64.

20. Ghodsi A, Mahmoudabadi E, Ghahremani S, et al. Cardiac manifestations of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with SARS-CoV-2 infection. Archives of Pediatric Infectious Diseases: 9 (4); e109915.

21. Dufort E, Koumans E, Chow E et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State. N Engl J Med. 2020;383(4):347-58.

22. Wolfler A, Mannarino S, Giacomet V et al. Acute myocardial injury: a novel clinical pattern in children with COVID-19. Lancet Child Adolesc Health. 2020;4(8):e26-7.

23. Shulman ST: Pediatric COVID-associated Multi-system Inflammatory Syndrome (PMIS). J Pediatr Infect Dis Soc. 2020.

24. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C et al. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. Lancet. 2020;395(10237):1607-8.

25. Belhadjer Z, Meot M, Bajolle F et al. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. Circulation. 2020;142(5):429-36.

26. Grimaud M, Starck J, Levy M et al. Acute myocarditis and multisystem inflammatory emerging disease following SARS-CoV-2 infection in critically ill children. Ann Intensive Care. 2020;10(1):69.

27. Rodriguez-Gonzalez M, Castellano-Martinez A, Cascales-Poyatos H et al. Cardiovascular impact of COVID-19 with a focus on children: A systematic review. World J Clin Cases. 2020;8(21):5250-83.

28. Toubiana J, Poirault C, Corsia A et al.: Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. BMJ. 2020;369:m2094. doi: 10.1136/bmj.m2094

29. Licciardi F, Pruccoli G, Denina M et al. SARS-CoV-2-Induced Kawasaki-like hyperinflammatory syndrome: a nvel COVID phenotype in children. Pediatrics. 2020;146(2). doi:10.1542/peds.2020-1711.

30. Alnashri H, Aljohani N, Tayeb S et al. A challenging case of multisystem inflammatory syndrome in children related to coronavirus Disease-19 hospitalized under adult medical service. IDCases. 2020;22. e00957. doi: 10.1016/j.idcr.2020.e00957

31. Whittaker E, Bamford A, Kenny J et al. Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2. JAMA. 2020;324(3):259-69. doi:10.1001/jama.2020.10369

32. Deza Leon M, Redzepi A, McGrath E. et al. COVID-19-associated pediatric multisystem inflammatory syndrome. J Pediatric Infect Dis Soc. 2020;9(3):407-8.

33. El-Assaad M, Hood-Pishchany J, Kheir et al. Complete heart block, severe ventricular dysfunction, and myocardial inflammation in a child with COVID-19 infection. Journal of the American College of Cardiology: Case Reports 2020;2:13511355.

34. Domico M, McCanta A, Hunt J et al. High-grade heart block requiring transvenous pacing associated with multisystem inflammatory syndrome in children during the COVID-19 pandemic. HeartRhythm Case Reports 2020;6:811-814.

35. Mehta R, Ghosh S, Nandy J et al. Atypical presentation of Complete Heart block in children with Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome: A case series of 2 patients. Ann Pediar Card 2021;14;408-11.

36. Pineton de Chambrun M, Luyt C, Beloncle F et al. The clinical picture of severe systemic capillary-leak syndrome episodes requiring ICU admission. Crit Care Med. 2017;45(7):1216-23.

37. Thompson P, Myerburg R, Levine B et al. Eligibility and disqualification recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities: task force 8: coronary artery disease: a scientific statement from the American Heart Association and American College of Cardiology. Circulation. 2015;132(22):e310-e4.

38. Wright F, Vogler T, Moore E et al. Fibrinolysis shutdown correlation with thromboembolic events in severe COVID-19 infection. J Am Coll Surg. 2020;231(2):193-203.

39. Raval J, Burnett A, Rollins-Raval M et al. Viscoelastic testing in COVID-19: a possible screening tool for severe disease? Transfusion. 2020;60(6):1131-2.