

**MULTISYSTEM INFLAMMATORY SYNDROME ASSOCIATED  
WITH COVID-19 IN CHILDREN: ETIOPATHOGENESIS, CLINICAL  
PRESENTATION AND THERAPY**

**MULTISISTEMSKI INFLAMATORNI SINDROM UDRUŽEN SA  
COVID-19 U DECE: ETIOPATOGENEZA, KLINIČKA  
MANIFESTACIJA I TERAPIJA**

Staša Krasić<sup>1,2</sup>, Milica Bajčetić<sup>3</sup>, Vladislav Vukomanović<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Beograd, Srbija

<sup>2</sup> Institut za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije „Dr Vukan Čupić“, Beograd, Srbija

<sup>3</sup> Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Institut za farmakologiju, kliničku farmakologiju i toksikologiju, Beograd, Srbija

**Correspondence:** stasakrasic5@gmail.com

**Abstract**

Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C), associated with coronavirus disease-19 (COVID-19), is a life-threatening condition resulting from a cytokine storm and hyperinflammation in genetically predisposed children after a symptomatic or asymptomatic infection caused by SARS-CoV-2. The etiopathogenesis of this inflammatory disorder has yet to be clarified. However, endotoxemia and significant micro- and macrovascular damage lead to increased synthesis of reactive species, reduced availability, and/or increased consumption of antioxidants, disrupting redox homeostasis. Given the severe clinical picture and potentially life-threatening condition, early application of immunomodulatory therapy is necessary. Although clear recommendations for MIS-C therapy have not been made, IVIG and corticosteroids play a crucial role. In addition to being anti-inflammatory, IVIG has also been shown to have an antioxidant effect. At the same time, there is still no data on corticosteroids modulating the degree of oxidative stress in patients with MIS-C associated with COVID-19. However, the use of corticosteroids showed a rapid improvement in clinical findings, hematological and biochemical parameters, ECG records and echocardiographic findings in patients with MIS-C associated with COVID-19.

**Keywords:**

MIS-C,  
COVID-19,  
oxidative stress,  
treatment

## Sažetak

Multisistemski inflamatorni sindrom kod dece (engl. *multisystem inflammatory syndrome in children* - MIS-C), udružen sa infekcijom izazvanom koronavirusom 19 (COVID-19), po život je opasno stanje koje nastaje kao posledica citokinske oluje i hiperinflamacije kod genetski predisponirane dece nakon simptomske ili asimptomatske infekcije izazvane SARS-CoV-2. Etiopatogeneza ovog inflamatornog poremećaja još uvek nije razjašnjena, ali endotoksemija i značajna mikro- i markovaskularna oštećenja dovode do povećane sinteze reaktivnih vrsta i smanjene raspoloživosti i/ili povećane potrošnje antioksidansa, što rezultira poremećajem redoks homeostaze. S obzirom na tešku kliničku sliku i potencijalno životno ugrožavajuće stanje, neophodna je rana primena imunomodulatorne terapije. Iako jasne preporuke za terapiju MIS-C nisu donete, ključnu ulogu u terapiji imaju intravenski imunoglobulini (IVIG) i kortikosteroidi. Osim antiinflamatornog, pokazano je da IVIG ima i antioksidativno dejstvo, dok za kortikosteroide još uvek nema podatka o modulaciji stepena oksidativnog stresa kod pacijenata sa MIS-C udruženog sa COVID-19, ali je primena kortikosteroida pokazala promptno poboljšanje kliničkog nalaza, hematoloških i biohemijskih parametara, elektrokardiografskog (EKG) zapisa i ehokardiografskog nalaza kod pacijenata za MIS-C povezanog sa COVID-19.

### Ključne reči:

MIS-C,  
COVID-19,  
oksidativni stres,  
terapija

## Uvod

Multisistemski inflamatorni sindrom kod dece (engl. *multisystem inflammatory syndrome in children* - MIS-C), udružen sa infekcijom izazvanom koronavirusom 19 (COVID-19), po život je opasno stanje, koje nastaje kao posledica citokinske oluje i hiperinflamacije kod genetski predisponirane dece nakon simptomske ili asimptomatske infekcije izazvane SARS-CoV-2 (1-8). Klinička slika MIS-C ispoljava se 2-6 nedelja nakon akutne faze COVID-19, te se kod najvećeg broja obolelih u serumu detektuju antitela klase imunoglobulina M (IgM) i IgG na SARS-CoV-2. Moguće je da inicijalna izloženost virusu kod dece izaziva produkciju virus neutrališućih i neneutrališućih antitela; kod dece sa pretežno neutrališućim antitelima bolest je asimptomatska, dok manji broj dece produkuje neneutrališuća antitela, a potom i antigen-antitelo komplekse, što vodi razvoju MIS-C. Incidencija MIS-C udruženog sa COVID-19 je oko 0,6-2%, a definicija bolesti slučaja preporučena je od: 1) Svetske zdravstvene organizacije, 2) Centra za kontrolu bolesti, Sjedinjene Američke Države; 3) Kraljevskog koledža za pedijatriju i dečje zdravlje, Velika Britanija. Svaka definicija podrazumeva akutnu febrilnu bolest varijabilnog trajanja (1-3 dana), praćenu povišenim parametrima akutne faze zapaljenja, uz zahvatanje najmanje dva sistema organa, pozitivnu serologiju, test polimerazne lančane reakcije (PCR) ili antigenski (Ag) test na SARS-CoV-2, ili pozitivnu epidemiološku anamnezu i isključivanje drugih potencijalnih uzročnika bolesti ili febrilnih stanja (**tabela 1**) (4).

## Etiopatogeneza MIS-C

Virusni agensi su važni faktori koji izazivaju autoimune reakcije kod genetski podložnih pojedinaca i mogu dovesti do raznih imunoloških fenomena. Kao glavni patofiziološki mehanizam razmatra se nekontrolisana aktivacija inflamatorne kaskade koja nastaje kao odgovor na SARS-CoV-2. Stoga je verovatno da MIS-C može biti

uzrokovan jednim ili kombinacijom mehanizama za koje se zna da doprinose klasičnom autoimunskom odgovoru izazvanom virusom, uključujući (I) molekularnu mimikriju i aktivaciju autoreaktivnih T-ćelija i autoantitela sa sledstvenim oštećenjem tkiva, (II) oslobađanje autoantigena kao rezultat preterano reaktivnog antivirskog imunog odgovora, što dovodi do oslobađanja inflamatornih citokina iz oštećenog tkiva i (III) širenje epitopa uzrokovano virusnom infekcijom uz nastavak tkivnog oštećenja, oslobađanja autoantigena uz nespecifičnu aktivaciju autoreaktivnih T-ćelija (9). Pojedine studije pokazale su da *spike* protein SARS-CoV-2 ima visok afinitet za vezivanje za β-lanac T-ćelijskog receptora (engl. *T-cell receptor* - TCR) i može poslužiti kao superantigen. Superantigeni su klasa bakterijskih ili virusnih antigena koji aktiviraju T-ćelije na nespecifičan način, zaobilazeći konvencionalne načine za prepoznavanje antigena od strane glavnih histokompatibilnih kompleksa (engl. *major histocompatibility complex* - MHC), rezultirajući masivnim oslobađanjem proinflamatornih citokina (9). Kod pacijenata sa teškom formom MIS-C dolazi do formiranja autoantitela koja se vezuju za endotelne ćelije, što doprinosi endotelnoj disfunkciji i multisistemskom zapaljenju, karakterističnom za ove pacijente (10).

## Imunofenotip limfocita periferne krvi

Akutnu fazu bolesti karakterišu povišena koncentracija citokina, uključujući interleukin-1b (IL-1b), IL-6, IL-8, faktor nekroze tumora (engl. *tumor necrosis factor* - TNF), IL-10, IL-17, interferon-γ (IFN-γ) i agonist receptora IL-2, a jedinstven je po visokim koncentracijama hemokina CXCL9 i CXCL10.

Iako MIS-C ima kliničke sličnosti i slične profile citokina sa Kavasakijevom bolešću (KB) i toksičnim šok sindromom (engl. *toxic shock syndrome* - TSS), studije ukazuju na postojanje razlika u tipu ćelija koje se aktiviraju tokom imunog odgovora, posmatrajući specifičnu ekspanziju aktiviranih T-limfocita u poređenju

**Tabela 1.** Definicija MIS-C udruženog sa COVID-19.

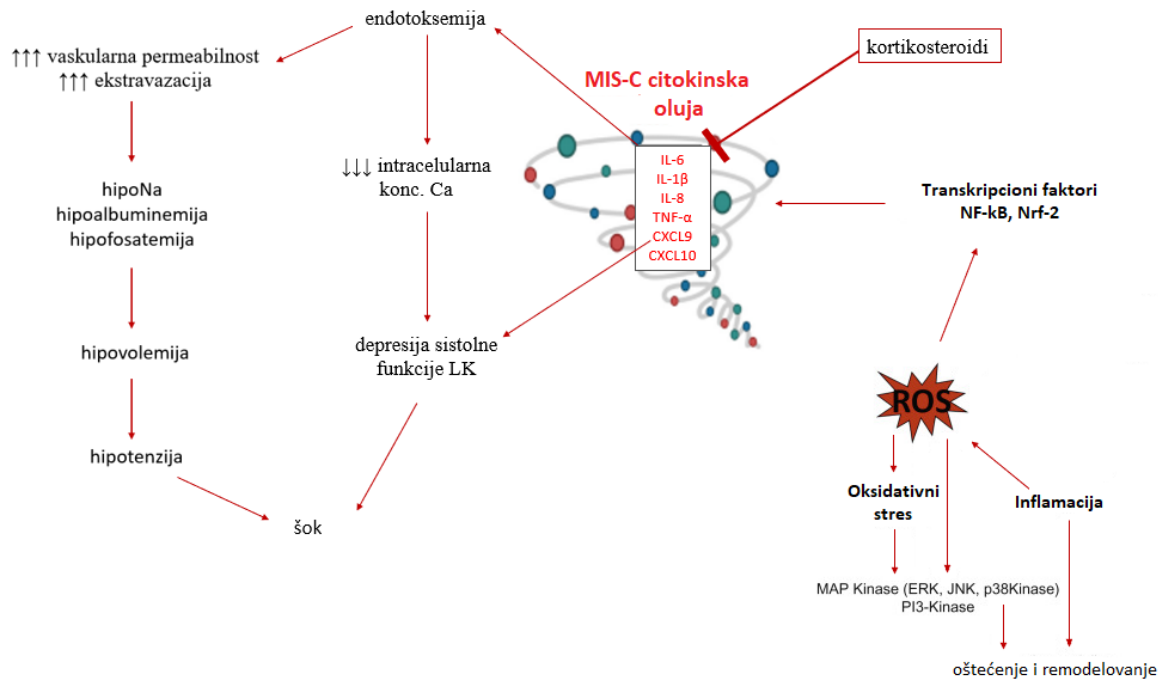
	MIS-C povezan sa COVID-19	PIMS-TS*	MIS-C povezan sa COVID-19
Udruženje	WHO	Royal College of Pediatrics and Child Health	US Centers for Disease Control and Prevention
Uzrast	0 – 19 god	Deca	< 21 god
Inflamacija	Temperatura ili povišeni parametri inflamacije tokom 3 ili više dana	Temperatura ili povišeni parametri inflamacije	Temperatura ili povišeni parametri inflamacije
Glavne karakteristike	Dve od navedenih: (A) osip ili bilateralni neeksudativni konjunktivitis ili mukokutani znaci inflamacije (oralno, šake ili stopala); (B) hipotenzija ili šok; (C) disfunkcija miokarda, perikarditis, valvulitis ili koronarne abnormalnosti (uključujući nalaz ehokardiograma ili povišen troponin ili N-terminal pro-B-tip natriuretski peptid); (D) dokaz koagulopatije (produženo protrombinsko vreme, parcijalno tromboplastinsko vreme, i povišeni D-dimer); i (E) akutne gastrointestinalne manifestacije (proliv, povraćanje ili bol u stomaku)	Disfunkcija jednog ili više organa/organskih sistema (šok ili respiratorni, bubrežni, gastrointestinalni ili neurološki poremećaj)	Klinički teška bolest koja zahteva hospitalizaciju; i multisistemski (dva ili više organa) uključenost (srčana, bubrežna, respiratorna, hematološka, gastrointestinalna, dermatološka ili neurološka)
Kriterijumi za isključivanje	Drugi bakterijski/virusni uzročnik	Drugi bakterijski/virusni uzročnik	Druge alternativne dijagnoze
SARS-CoV-2 status	Pozitivan RT-PCR, antigenski test ili serologija ili kontakt sa pacijentima sa COVID-19	RT-PCR pozitivan ili negativan	Pozitivan RT-PCR, serologija ili antigenski test; ili izloženost u poslednje 4 nedelje od pojave simptoma

\*PIMS-TS: pedijatrijski zapaljenjski multisistemski sindrom privremeno udružen sa SARS-CoV-2 (engl. *paediatric inflammatory multisystem syndrome temporarily associated with SARS-CoV-2*).

sa pacijentima sa KD, TSS ili SARS-CoV-2. Konsiljo (*Consiglio*) i sar. uporedili su subpopulacije T-ćelija između dece sa KD, MIS-C i zdrave dece i pokazali postojanje razlike u distribuciji CD4+ subpopulacija T-ćelija i u učestalosti T-folikularnih pomoćnih (engl. *T-follicular helper* - TFH) ćelija. Ukupna količina T-ćelija bila je niža kod obe grupe obolelih pacijenata u poređenju sa zdravom decom. Koncentracija CD4+ efektorskih T-ćelija bila je viša kod dece sa MIS-C nego kod pacijenata sa KB (12). Ista grupa autora pokazala je da je imuni odgovor različit kod MIS-C i KB. Na primer, IL-17A posreduje u hiperinflamaciji u KB, ali ne u MIS-C, gde je povišena koncentracija IL6, CCL2, CXCL8, CXCL9 i CXCL10 (12). Gruber i sar. su pokazali da su CCL19, CXCL10 i CDCP1 uključeni u patogenezu MIS-C jer ovi citokini regrutuju ćelije prirodne ubice (NK) i T1 pomoćne (Th1) ćelije. Pokazano je da se imunološki profil pacijenata sa MIS-C odlikuje aktivacijom CX3CR1+CD8+T-ćelija, kao i da se ove ćelije smanjuju tokom trajanja bolesti, te da je sniženje njihove koncentracije u korelaciji sa kliničkim poboljšanjem (13, 14).

Aktivirani neklasični monociti (CD14-CD16+ HLA-DR1+), koji su povišeni kod pacijenata sa MIS-C, produkcijom citokina aktiviraju endotelne ćelije, regrutuju limfocite i monocite, što doprinosi razvoju endotelitisa. Endotoksemija, zajedno sa direktnim dejstvom virusa na ACE2 receptore endotelnih ćelija, takođe dovodi do endotelne disfunkcije, povećane vaskularne permeabilnosti i kapilarnog curenja, sa hipoalbuminemijom, hiponatremijom, hipovolemijom i šokom (hipovolemijski i vazoplegični). Usled endotoksemije dolazi do smanjivanja intracelularne koncentracije jona kalcijuma (Ca<sup>2+</sup>), čime se objašnjavaju depresija sistolne funkcije leve komore i kardiogeni šok (**slika 1**).

S druge strane, usled oštećenja endotela povećava se sinteza faktora koagulacije VIII (FVIII) i Von Vilenbrandovog faktora (vWF), kao i aktivnost FXII, što utiče na hiperkoagulabilnost krvi kod ovih pacijenata i povećani rizik za tromboembolijske komplikacije (11, 15–17). Povišen nivo fibrinogena i D-dimera i trombocitopenija, koji se viđaju u akutnoj fazi bolesti, takođe upućuju na to da je MIS-C prokoagulantno stanje (11, 15-17).



Slika 1. Etiopatogeneza šoka kod pacijenata sa MIS-C udruženim sa COVID-19.

## Oksidativni stres

Usled hiperinflamacije i značajnih mikro- i makrovaskularnih oštećenja dolazi do povećane sinteze kiseoničnih (engl. *reactive oxygen species* - ROS) i azotnih reaktivnih vrsta (engl. *reactive nitrogen species* - RNS) i smanjene raspoloživosti i/ili povećane potrošnje antioksidansa, što rezultira poremećajem redoks homeostaze. U biološkom sistemu, reaktivne vrste mogu generisati dalje nestabilne molekule kao što su hidroperoksidi i alkoksil radikali. Reaktivna vrsta kiseonika koji se oslobađa unutar fagocita tokom infekcije i proizvodnje citokina je suštinski odbrambeni mehanizam, ali dovodi i do promene ekstracelularne oksidativne ravnoteže i oštećenja tkiva. Ovako stvoreni „višak“ reaktivnih vrsta, odnosno oksidativni stres (OS), imaće za posledicu oštećenje ćelijskih lipida, proteina i nukleinskih kiselina (10,18,19). Hidroksi radikal (OH), koji nastaje Fentonovom reakcijom, jedan je od najjačih oksidansa u prirodi. Naime, Fentonova reakcija zavisi od gvožđa koje nije vezano za proteine (engl. *nonprotein-bound iron* - NPBI), te je dostupnost ekstra- i intracelularnog gvožđa najvažniji izvor oštećenja tkiva zavisnog od ROS.

U fiziološkim koncentracijama ROS i RNS imaju ulogu zaštite ćelije od različitih štetnih uticaja, kao i ulogu u unutarćelijskoj komunikaciji. Uprkos važnoj ulozi ROS kao odbrambenog mehanizma protiv zaraznih bolesti, kao što su hepatitis B, C i D, herpes, virus gripa, tuberkuloza i lepra, preterana produkcija ROS povećava inflamatorni odgovor i može povećati oštećenje ćelija (10). Unutarćelijske redoks promene i prekomerni inflamatorni odgovor predstavljaju glavni uzrok disfunkcije mitohondrija kod neonatalne sepse (20). Dokazi iz literature sugerišu da je OS uključen u razvoj težih formi akutnog bronhiolitisa izazvanog respiratornim sincicijalnim virusom jer

je utvrđeno da pacijenti sa težom kliničkom slikom imaju nižu vrednost odnosa redukovanoj prema oksidiranom glutationu (GSH/GSSG) (21). Moreno-Solis i sar. su pokazali na značaj nivoa GSSG u predikciji potrebe za primenom suplementne oksigenoterapije kod ovih pacijenata, dok su Dundaroz i saradnici pokazali da pacijenti sa teškom kliničkom slikom imaju povišen totalni oksidativni status (21,22). Povišena koncentracija GSSG dokazana je i kod pacijenata sa astmom, što jača hipotezu da poremećeni redoks status glutationa može doprineti morbiditetu različitih plućnih bolesti u kojima inflamacija igra važnu ulogu. Oksidativni stres je takođe jedan od glavnih okidača patofizioloških procesa i u bolestima bubrega, dijabetes melitusu, reumatskim autoimunim bolestima (10). Prethodne studije su pokazale značaj oksidativnog stresa u akutnoj fazi KB, kao i da kod pacijenata koji reaguju na primenjenu terapiju dolazi do značajnog snižavanja koncentracije reaktivnih metabolita kiseonika odmah po završenom lečenju. Kod pacijenata sa KB se primenom intravenskih imunoglobulina (IVIG) u ranoj fazi smanjuje nivo reaktivnih kiseoničnih vrsta, zajedno sa smanjenjem inflamatornog odgovora nezavisnim mehanizmom; stoga se nivoi ROS mogu pokazati korisnim biomarkerom prilikom procene odgovora na primenjenu terapiju (23).

Kod bolesnika sa sindromom sistemskog inflamatornog odgovora (engl. *systemic inflammatory response syndrome* - SIRS), slično kao i kod KB pacijenata, postoji prekomerna aktivacija ćelijskog imunog odgovora, te se kod njih registruje povećanje lipoperoksidacije, kao i smanjeni antioksidativni kapacitet (10,18).

U studiji Moreno-Solis i sar. dokazano je postojanje negativne korelacije između GSH/GSSG i proinflamatornih citokina (IL 6, IL8, IL10), koji su povišeni kod pacijenata sa MIS-C (20). Usled povećane

koncentracije citokina pojačava se aktivnost oksidaze nikotinamid adenin dinukleotid fosfata (NADPH) i mijeloperoksidaze (MPO), što dovodi do daljeg „curenja“ superoksid anjona u vanćelijski prostor (10,24). U cilju promovisanja citotoksičnosti, ROS može pokrenuti i pojačati inflamatorne puteve regulacije ekspresije gena preko nuklearnog faktora kapa B (NF- $\kappa$ B). Put NF- $\kappa$ B je neophodan za regulisanje više ćelijskih procesa, kao što su inflamatorni odgovori, apoptoza i diferencijacija ćelija imunog sistema. Aktivacija ovog transkripcionog faktora ima ulogu u procesima kao što su promovisanje replikacije virusa i regulisanje imunog odgovora domaćina. Biosinteza i oslobađanje endotelina-1, koji ima značajnu ulogu u i KB, takođe je regulisana NF- $\kappa$ B (10).

Pokazan je značaj Nrf-2 (eritroidni nuklearni faktor 2 povezan sa faktorom 2), koji ima ulogu u inflamatornom odgovoru, imunitetu i stanju, ali i u patogenezi COVID-19, tj. težina bolesti je obrnuto povezana sa ekspresijom Nrf2. Studije su, naime, pokazale da upotreba aktivatora Nrf2 suprimira inflamatorni odgovor i podstiče antivirusne efekte koji dovode do smanjenja replikacije virusa, poboljšavajući prognozu pacijenata sa hiperinflamacijom u toku COVID-19 (10).

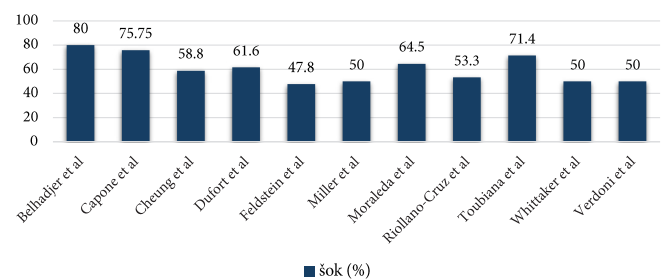
Kako je blokiranje Nrf2 povezano sa povećanim oksidativnim stresom i kako se faktor NF- $\kappa$ B lako aktivira u oksidativnoj sredini, pojedini autori smatraju da su ključni putevi u razvoju i napredovanju inflamatorne patologije upravo povezani sa Nrf2 i NF- $\kappa$ B (10). Ulazak virusa aktivira NADPH oksidazu (engl. *NADPH oxidase* - NOX) i inhibira Nrf-2 antioksidativni odgovor. Veza između NOX (homolozni citohromske podjedinice NADPH oksidaze) i ose receptora ACE2/Ang/Mas zapravo igra ključnu ulogu u patogenetskim mehanizmima COVID-19 i njegovih komplikacija. Enzimi NOX moduliraju osnovne biološke procese (18).

Kao posledica oksidativnog stresa dolazi do lipidne peroksidacije membrane, što rezultira smanjenjem fluidnosti, povećanjem permeabilnosti za jedno- i dvovalentne jone, inaktivacijom membranskih enzima, gubitkom integriteta ćelijskih organela (lizozoma), uz oslobađanje hidrolitičkih enzima i membrane, što sve dovodi do apoptoze ćelije. Usled oksidativne modifikacije proteina nastaju ishemijsko-reperfusionne povrede, adultni respiratorni distress sindrom, pankreatitis, dijabetes melitus. Ishemijsko reperfusionne povrede i značajno oštećenje vaskularnog endotela usled povećanih nivoa ROS, uz endotoksemiju, doprinosi gubitku cirkulišućeg volumena u treći prostor (10, 18, 19). Prema podacima iz literature, centralnu ulogu u kapilarnom curenju imaju neutrofili, usled generalizovanih vaskularnih povreda izazvanih neutrofilnim ekstracćelijskim zamkama (engl. *neutrophil extracellular traps* - NETs). Pacijenti sa MIS-C obično imaju trombocitopeniju, što govori u prilog učešću slobodnih radikala u patogenezi ovog procesa, kao i u patogenezi imunske trombocitopenije, u kojoj značajnu ulogu imaju slobodni radikali usled porasta peroksidacije lipida i smanjenja antioksidativnog kapaciteta (10).

## Klinička slika

Klinička manifestacija pacijenata sa MIS-C je varijabilna, ali, osim visoke febrilnosti, postoje znaci zahvatanja još najmanje dva organska sistema. Pacijenti mogu imati znakove i simptome od strane različitih organskih sistema, različite težine. Najčešći su gastrointestinalni (GI) i kardiovaskularni (KV) simptomi. Druge uobičajene kliničke manifestacije su neeksudativni konjunktivitis (45 - 56%), mukokutani osip (60%) i neurološki simptomi (30 - 58%) (25).

Kod 40 - 97% obolelih dolazi do zahvatanja KV sistema, što se može manifestovati povišenim vrednostima kardiospecifičnih markera, EKG promenama, perikardnim izlivom, miokardnom disfunkcijom, ektazijama/aneurizmama koronarnih arterija, poremećajima sprovođenja, aritmijama i kardiogenim šokom (26-30). Prema podacima iz literature, 50 - 80% razvije šok - vazoplegični ili/i kardiogeni (**grafikon 1**) (25).



**Grafikon 1.** Zastupljenost šoka kod pacijenata sa MIS-C povezanim sa COVID-19 u studijama sprovedenim od strane različitih autora. Modifikovano prema Krasić i sar. (25).

Pacijenti sa KV manifestacijom imaju značajno više koncentracije pozitivnih reaktanata akutne faze od pacijenata bez KV manifestacija, što govori da se zahvaćenost KV javlja kod pacijenata sa najkomplikovanim oblikom MIS-C. Pokazana je i negativna korelacija između koncentracije proinflamatornih markera i ejeckione frakcije leve komore (EF LK). Citokinska oluja i endotoksemija dovode do smanjenja EF LK jer pojedini hemokini (CXCL9 i CXCL10) imaju direktan negativan inotropni efekat. Disfunkcija miokarda je zapravo multifaktorska, ali se objašnjava da tokom MIS-C zapravo dolazi do „ošamućenosti“ (engl. *stunning*) miokarda, a ne nekroze kardiomiocita, zbog čega pacijenti ređe imaju povišen troponin I u odnosu na proBNP, kao i potpuni oporavak funkcije u proseku dva dana nakon prijema u bolnicu (25, 28, 29).

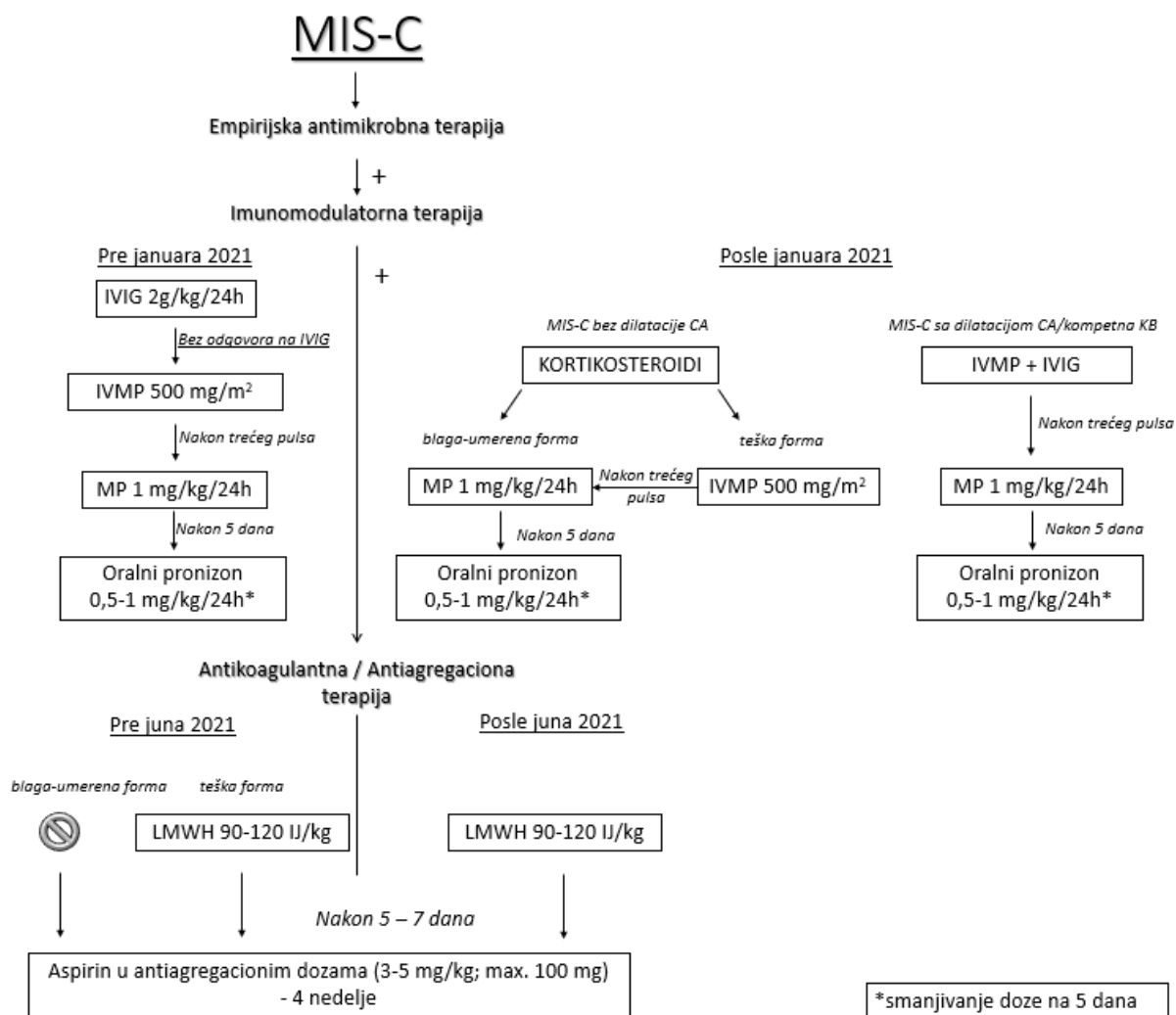
## Terapija

Terapija MIS-C udruženog sa COVID-19 ima za cilj supresiju hiperinflamatornog odgovora, te je zbog kliničkih sličnosti sa KB inicijalna terapija podrazumevala primenu IVIG u imunosupresivnim dozama (2 g/kg TM tokom 24h). Kako je tokom sticanja iskustva u lečenju MIS-C viđeno da su ovi pacijenti po svojim karakteristikama sličniji

IVIG „non responderima“ sa KB (imaju visok Kobajašijev skor), te da je veliki broj pacijenata bio rezistentan na primenu IVIG, u terapiju su dodavani i kortikosteroidi (metilprednizolon parenteralno) (7, 25, 27, 28, 31). Prema Američkom reumatološkom društvu, inicijalna terapija MIS-C obuhvata istovremenu primenu IVIG i metilprednizolona (MP), usled brže supresije inflamacije i bržeg oporavka sistolne funkcije leve komore. S druge strane, kako je određeni broj pacijenata razvijao ili produbljavao šok tokom lečenja IVIG, u Institutu za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije “Dr Vukan Čupić” pulsna primena MP od januara 2021. godine predstavljala je inicijalnu terapiju u lečenju pacijenata sa MIS-C (slika 2) (25, 28). U zavisnosti od težine bolesti (blaga, umerena ili teška forma) pacijenti su lečeni primenom kortikosteroida (KS) u standardnim dozama (1 mg/kg TM) ili pulsnom KS terapijom (500 mg/m<sup>2</sup>). Kod pacijenata sa prisutnim dilatacijama koronarne arterije (engl. *coronary artery* - CA) ili kompletnom formom KB, uz pulseve KS primenjivani su IVIG.

Kortikosteroidi se vezuju za glukokortikoidni receptor (cGR), te se nakon odvajanja kofaktora formira aktivirani hormonski receptorski kompleks. Kompleks se translocira u jezgro, gde se vezuje za dva palindromska mesta

na DNK. Vezivanjem za odgovarajuća mesta na DNK dolazi do aktivacije procesa koji se naziva transaktivacija transkripcije antiinflamatornih (npr. IL-10, aneksin 1 ili IκB) i regulatornih proteina (npr. enzimi glukoneogeneze) uključenih u metaboličke procese (30). Svojim efektima KS smanjuju aktivnosti promotera na proinflamatornim genima i povećavaju ekspresiju antiinflamatornih medijatora. Drugi mehanizam delovanja KS je transrepresija, koja dovodi do potisnute ekspresije imunoregulatornih i proinflamatornih proteina kao što su citokini (IL-1, IL-2, IL-6, TNF-α, IFN-γ) i prostaglandini. Ovo se ostvaruje direktnom ili indirektnom interakcijom monomera GC/cGR kompleksa sa faktorima transkripcije, čime se smanjuje sinteza proteina, ali i transkripciona aktivnost AP-1 ili NF-κB. S druge strane, važnu ulogu igraju brzi negenomski glukokortikoidni efekti jer se klinički efekti mogu brzo uočiti nakon primene visokih doza, s obzirom na to da oni promptno smanjuju hiperinflamatorni odgovor, suprimirajući vazodilataciju i povećanu vaskularnu permeabilnost inhibicijom ekspresije citokina (TNF-α, IL-6, IL-1α, IL-1β) i hemokina: CXCL9 i CXCL10 u toku nekoliko minuta (slika 1) (12, 13, 30). Intravenski imunoglobulini snižavaju koncentraciju IL-6 trećeg, četvrtog dana bolesti, a



**Slika 2.** Terapijski protokol za lečenje pacijenata sa MIS-C udruženog sa COVID-19. Adaptirano prema Krasić i sar. (25). IVIG – intravenski imunoglobulini; IVMP – intravenski puls metilprednizolona; MP – metilprednizolon; CA – koronarne arterije; KB – Kavasakijeva bolest; LMWH – niskomolekularni heparin.

nivo CXCL9 i CXCL10 se smanjuje tek nakon 5 dana, čime se mogu objasniti održavanje febrilnosti i razvoj srčane dekompenzacije tokom i nakon primene IVIG (12, 13, 28).

S druge strane, kod pacijenata sa teškom astmom i hroničnom opstruktivnom bolešću pluća (HOBP) pokazano je da oksidativni stres smanjuje efekat KS menjajući ekspresiju i signalizaciju cGR. Naime, široki antiinflamatorni efekti KS usredsređeni su na njihovu sposobnost da moduliraju ekspresiju gena u više tipova ćelija, uključujući imune ćelije, epitel, glatke mišiće i fibroblaste. Studije, međutim, pokazuju da su efekti KS zavisni od tipa ćelije, što može dati odgovor na nereaktivnost bolesnika sa teškom astmom ili HOBP na kortikosteroide. Antiinflamatorni efekti KS ostvaruju se preko cGR $\alpha$ , čija je ekspresija smanjena kod pacijenata sa teškom astmom i HOBP. Kod ovih pacijenata povećana je ekspresija cGR $\beta$ , koji nije u stanju da izazove antiinflamatorne odgovore (33).

Vukomanović i sar. i Krasić i sar. pokazali su da su KS lekovi prvog izbora u lečenju pacijenata sa MIS-C udruženim sa COVID-19 jer dovode do brze normalizacije telesne temperature, biohemijskih i hematoloških parametara krvi i ehokardiografskih parametara, kao i da je njihova upotreba sprečavala razvoj šoka i doprinela kraćem boravku u Odeljenju intenzivne nege (25, 28).

Osim imunomodulatorne terapije, u lečenju pacijenata sa MIS-C savetuju se primena antiagregacione ili anti-koagulantne terapije, usled prevencije tromboembolijskih komplikacija (25), kao i primena empirijske antimikrobne terapije do pristizanja negativnih nalaza zasejanih bakterijskih kultura.

## Zaključak

Multisistemski inflamatorni odgovor kod dece, udružen sa COVID-19, po život je ugrožavajuće stanje koje nastaje usled hiperinflamacije, endotoksemije i disbalansa redoks ravnoteže kod genetski predisponirane dece. Klinička slika uslovljena je stepenom inflamacije, a kod najtežih oblika dolazi do zahvatanja kardiovaskularnog sistema, razvoja šoka i smrtnog ishoda.

Produblivanje znanja o inflamatornim medijatorima i medijatorima oksidativnog stresa kod dece nakon infekcije SARS-CoV-2 omogućilo bi da se smanje morbiditet i mortalitet primenom adekvatne terapije koja ima za cilj modulaciju stepena inflamacije i redoks ravnoteže. Primena kortikosteroidne terapije je do sada pokazala najbržu normalizaciju kliničkog stanja pacijenata, ali još uvek nema podataka koji govore o njihovom direktnom uticaju na oksidativni stres i stepen inflamacije.

## Literatura

1. McMurray JC, May JW, Cunningham MW, Jones OY. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C), a Post-viral Myocarditis and Systemic Vasculitis—A Critical Review of Its Pathogenesis and Treatment. *Front Pediatr.* 2020; 8:626182.
2. Radia T, Williams N, Agrawal P, Harman K, Weale J, Cook J, et al. Multi-system inflammatory syndrome in children & adolescents (MIS-C): A systematic review of clinical features and presentation. *Paediatr Respir Rev.* 2021; 38:51-7.
3. Pouletty M, Borocco C, Ouldali N, Caseris M, Basmaci R, Lachaume N, et al. Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 mimicking Kawasaki disease (Kawa-COVID-19): A multicentre cohort. *Ann Rheum Dis.* 2020; 79(8):999–1006.
4. Jiang L, Tang K, Levin M, Irfan O, Morris SK, Wilson K, et al. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents. *Lancet Infect Dis.* 2020; 20(11):e276–88.
5. Brodsky NN, Ramaswamy A, Lucas CL. The Mystery of MIS-C Post-SARS-CoV-2 Infection. *Trends Microbiol.* 2020; 28(12):956-8.
6. Lai CC, Shih TP, Ko WC, Tang HJ, Hsueh PR. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents.* 2020; 55(3):105924.
7. Yousef MS, Idris NS, Yap C, Alsabaie AA, Kakodkar P. Systematic review on the clinical presentation and management of the COVID-19 associated multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C). *AIMS Allergy and Immunol.* 2021; 5(1):38–55.
8. Ahmed M, Advani S, Moreira A, Zoretic S, Martinez J, Chorath K, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review. *EclinicalMedicine.* 2020; 26:100527.
9. Bohn MK, Yousef P, Steele S, Sepiashvili L, Adeli K. MultiInflammatory Syndrome in Children: A View into Immune Pathogenesis from a Laboratory Perspective. *J Appl Lab Med.* 2022; 7(1):311–21.
10. Graciano-Machuca O, Villegas-Rivera G, López-Pérez I, Macías-Barragán J, Sifuentes-Franco S. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Following SARS-CoV-2 Infection: Role of Oxidative Stress. *Front Immunol.* 2021; 12:723654.
11. Perico L, Benigni A, Casiraghi F, Ng LFP, Renia L, Remuzzi G. Immunity, endothelial injury and complement-induced coagulopathy in COVID-19. *Nat Rev Nephrol.* 2021; 17(1):46–64.
12. Caldarele F, Giacomelli M, Garrafa E, Tamassia N, Morreale A, Poli P, et al. Plasmacytoid Dendritic Cells Depletion and Elevation of IFN- $\gamma$  Dependent Chemokines CXCL9 and CXCL10 in Children With Multisystem Inflammatory Syndrome. *Front Immunol.* 2021; 12:654587.
13. Consiglio CR, Cotugno N, Sardh F, Pou C, Amodio D, Rodriguez L, et al. The Immunology of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children with COVID-19. *Cell.* 2020; 183(4):968–81.e7.
14. Gruber CN, Patel RS, Trachtman R, Lepow L, Amanat F, Krammer F, et al. Mapping Systemic Inflammation and Antibody Responses in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). *Cell.* 2020; 183(4):982–95.e14.
15. Sharathkumar AA, Faustino EVS, Takemoto CM. How we approach thrombosis risk in children with COVID-19 infection and MIS-C. *Pediatr Blood Cancer.* 2021; 68(7):e29049.
16. Whitworth H, Sartain SE, Kumar R, Armstrong K, Ballester L, Betensky M, et al. Rate of thrombosis in children and adolescents hospitalized with COVID-19 or MIS-C. *Blood.* 2021; 138(2):190–8.
17. Schroder J, Lund MAV, Vejlstrop N, Juul K, Nygaard U. Left ventricular thrombus in multisystem inflammatory syndrome in children associated with COVID-19. *Cardiol Young.* 2022; 32(1):138–41.
18. Perrone S, Cannavò L, Manti S, Rullo I, Buonocore G, Esposito SMR, et al. Pediatric Multisystem Syndrome Associated with SARS-CoV-2 (MIS-C): The Interplay of Oxidative Stress and Inflammation. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(21):12836.
19. Rahal A, Kumar A, Singh V, Yadav B, Tiwari R, Chakraborty S, et al. Oxidative stress, prooxidants, and antioxidants: the interplay. *Biomed Res Int.* 2014; 2014:761264.
20. Bajcetic M, Spasic S, Spasojevic I. Redox therapy in neonatal sepsis: reasons, targets, strategy, and agents. *Shock.* 2014; 42(3):179–84.
21. Moreno-Solis G, Dela Torre-Aguilar MJ, Torres-Borrego J, Llorente-Cantarero FJ, Fernández-Gutiérrez F, Gil-Campos M,

- et al. Oxidative Stress and Inflammatory Plasma Biomarkers in Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis. *Clin Respir J*. 2017; 11(6):839–46.
22. Dundaroz R, Erenberk U, Turel O, Demir AD, Ozkaya E, Erel O. Oxidative and antioxidative status of children with acute bronchiolitis. *J Pediatr (Rio J)*. 2013; 89(4):407–11.
  23. Yahata T, Hamaoka K. Oxidative stress and Kawasaki disease: how is oxidative stress involved from the acute stage to the chronic stage?. *Rheumatology (Oxford)*. 2017; 56(1):6-13.
  24. Hussain T, Tan B, Yin Y, Blachier F, Tossou MCB, Rahu N. Oxidative Stress and Inflammation: What Polyphenols Can Do for Us?. *Oxid Med Cell Longev*. 2016; 2016:7432797.
  25. Krasic S, Ninic S, Prijic S, Popovic S, Pasic S, Petrovic G, et al. Analysis of cardiac manifestation and treatment of multisystem inflammatory syndrome in children related to SARS-CoV-2. *Biomol Biomed*. 2023; 23(2):335-43.
  26. Belhadjer Z, Auriiau J, Méot M, Oualha M, Renolleau S, Houyel L, et al. Addition of Corticosteroids to Immunoglobulins Is Associated with Recovery of Cardiac Function in Multi-Inflammatory Syndrome in Children. *Circulation*. 2020; 142(23):2282–4.
  27. Davies P, Evans C, Kanthimathinathan HK, Lillie J, Brierley J, Waters G, et al. Intensive care admissions of children with paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) in the UK: a multicentre observational study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020; 4(9):669–77.
  28. Vukomanovic V, Krasic S, Prijic S, Ninic S, Popovic S, Petrovic G, et al. Recent Experience: Corticosteroids as a First-line Therapy in Children With Multisystem Inflammatory Syndrome and COVID-19-related Myocardial Damage. *J Pediatr Infect Dis*. 2021; 40(11):e390–4.
  29. Vukomanovic VA, Krasic S, Prijic S, Ninic S, Minic P, Petrovic G, et al. Differences between Pediatric Acute Myocarditis Related and Unrelated to SARS-CoV-2. *J Pediatr Infect Dis*. 2021; 40(5):e173–8.
  30. Alsaied T, Tremoulet AH, Burns JC, Saidi A, Dionne A, Lang SM, et al. Review of Cardiac Involvement in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Circulation*. 2021; 143(1):78-88.
  31. Ouldali N, Toubiana J, Antona D, Javouhey E, Madhi F, Lorrot M, et al. Association of Intravenous Immunoglobulins plus Methylprednisolone vs Immunoglobulins Alone with Course of Fever in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *JAMA*. 2021; 325(9):855–64.
  32. Strehl C, Buttgereit F. Optimized glucocorticoid therapy: teaching old drugs new tricks. *Mol Cell Endocrinol*. 2013; 380(1-2):32-40.
  33. Lewis BW, Ford ML, Rogers LK, Britt RD Jr. Oxidative Stress Promotes Corticosteroid Insensitivity in Asthma and COPD. *Antioxidants*. 2021; 10(9):1335.