

# Multisustavni upalni sindrom u djece s autoimunskim i autoinflamatornim bolestima

---

Matijević, Fran

Master's thesis / Diplomski rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:944862>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-19**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET

Fran Matijević

Multisustavni upalni sindrom u djece s autoimunskim i  
autoinflamatornim bolestima

Diplomski rad



Zagreb, 2023.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za kliničku imunologiju, respiracijske i alergološke bolesti i reumatologiju Klinike za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom prof.dr.sc. Marije Jelušić, dr.med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022./2023.

Popis pokrata

ABS - acido-bazni status

ACE2 – angiotenzin kovertirajući enzim 2 (od engl. angiotensin converting enzyme 2)

ACR – Američko reumatološko društvo (engl. American College of Rheumatology)

ADA - adenozin deaminaza

APTV - aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme

AV – atrioventrikularni

BNP - moždani natriuretski peptid (od engl. brain natriuretic peptide)

CD4+/CD8+ - engl. cluster of differentiation

COVID-19 – bolest uzrokovana koronavirusom otkrivena 2019. godine (engl. od coronavirus disease 2019)

CXCL10 – CXC-kemokinski ligand 10 (od engl. CXC-chemokine ligand 10)

DM1 - šećerna bolest tipa 1 (od lat. diabetes mellitus typus 1)

Ig – imunoglobulin (postoji 5 razreda imunoglobulina – IgA, IgD, IgE, IgG i IgM)

ECDC – Europski centar za kontrolu bolesti i prevenciju (od engl. European Center for Disease Control and Prevention)

EKG – elektrokardiogram

FcγR - receptor za kristalizirajuću komponentu IgG klase protutijela (od engl. fragment, crystallizable IgG receptor)

IEI - prirođene pogreške imunosti (od engl. inborn errors of immunity)

IFN-γ - interferona gama

IL – interleukin

JAK – Janus kinaza

KKS – kompletna krvna slika

MAP2K2 - dvostruko specifična mitogenom aktivirana protein kinaza kinaza (od engl. dual specificity mitogen-activated protein kinase kinase)

MAPK - mitogenima aktivirane kinaze bjelančevina (od engl. mitogen-activated protein kinase)

MHC – glavni histokompatibilni kompleks (od engl. major histocompatibility complex)

MIS-C – multisustavni upalni sindrom u djece (engl. multisystem inflammatory syndrome in children)

MLKL - kinazna domena miješane loze nalik na pseudokinazu (od engl. mixed lineage kinase domain like pseudokinase)

mRNA – glasnička ribonukleinska kiselina (od engl. messenger ribonucleic acid)

NETs - izvanstanične neutrofilne zamke (od engl. neutrophil extracellular traps)

NF- $\kappa$ B – nuklearni čimbenik  $\kappa$  B

NK stanice – prirodno-ubilačke stanice (od engl. natural killer cells)

NKT stanice - prirodno-ubilačke T stanice (od engl. natural killer T cells)

OR – omjer izgleda (engl. odds ratio)

PCR - polimerazna lančana reakcija (od engl. polymerase chain reaction)

PIMS-TS – pedijatrijski multisustavni upalni sindrom privremeno povezan sa COVID-19 (engl. paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19)

PV – protrombinsko vrijeme

RCPCH – Kraljevski koledž pedijatrije i dječjeg zdravlja (engl. Royal College of Paediatrics and Child Health)

RT-PCR - polimerazna lančana reakcija u pravom vremenu (od engl. real-time polymerase chain reaction)

SAg – superantigen, TCR – T stanični receptor (od engl. T cell receptor)

SARS-CoV-2 – koronavirus teškog akutnog respiratornog sindroma 2 (od engl. severe acute respiratory syndrome coronavirus 2)

SCF - čimbenik matičnih stanica (od engl. stem cell factor)

STAT – pretvarač signala i aktivator transkripcije bjelančevina (od engl. signal transducer and activator of transcription proteins)

sTNF- $\alpha$  - čimbenik tumorske nekroze alfa u topivom obliku (od engl. soluble tumor necrosis factor alpha)

TEG - tromboelastografija

TGF- $\beta$  - transformirajući čimbenik rasta  $\beta$  (od engl. transforming growth factor  $\beta$ )

Th1 – pomagački T limfociti (od engl. helper T cells)

TIGIT- T limfocitni imunoreceptor s Ig i inhibitornim motivom na bazi tirozina (od engl. T cell immunoreceptor with Ig and tyrosine-based inhibitory motif)

TMPRSS2 – transmembranska serinska proteaza 2 (od engl. transmembrane protease, serine 2)

tmTNF- $\alpha$  – transmembranski čimbenik tumorske nekroze  $\alpha$  (od engl. transmembrane tumor necrosis factor  $\alpha$ )

TNF- $\alpha$  – čimbenik tumorske nekroze  $\alpha$  (od engl. tumor necrosis factor  $\alpha$ )

TRADD - receptor čimbenika tumorske nekroze tipa 1 – povezana s proteinskom domenom smrti (od engl. tumor necrosis factor receptor type 1-associated death domain protein)

TRBV –  $\beta$  varijabla T staničnog receptora (od engl. T cell receptor  $\beta$  variable)

TSS - sindrom toksičnog šoka (od engl. toxic shock syndrome)

UZV - ultrazvuk

## Sadržaj

Sažetak

Summary

Uvod.....	1
Epidemiologija i etiologija.....	3
Incidencija.....	3
Spol.....	3
Dob.....	4
Komorbiditeti.....	5
Rasa.....	6
Etiologija.....	6
Patofiziologija.....	9
Imunopatogeneza.....	9
Usporedba imunopatogeneze MIS-C-a i Kawasakijske bolesti.....	12
Hipoteze razvoja MIS-C-a.....	13
Hiperkoagulabilnost.....	15
SARS-CoV-2 <i>spike</i> protein kao superantigen u MIS-C-u.....	16
Patofiziologija autoimunskih i autoinflamatornih bolesti.....	18
Dijagnoza MIS-C-a.....	23
Klinička slika.....	27
Liječenje.....	30

Zaključak.....	32
Zahvale.....	33
Literatura.....	34
Životopis.....	47



## Sažetak

Naslov rada: Multisustavni upalni sindrom u djece s autoimunskim i autoinflamatornim bolestima

Ime i prezime autora: Fran Matijević

Multisustavni upalni sindrom u djece, također poznat i kao MIS-C, rijetka je, ali ozbiljna bolest koja se može pojaviti oko mjesec dana nakon što dijete preboli COVID-19 ili je bilo izloženo SARS-CoV-2. MIS-C uzrokuje upalu više organa i organskih sustava koja se manifestira visokom perzistentnom vrućicom s mogućim zatajenjem organa zbog šoka koji nastaje uslijed vaskulitisa. Drugi simptomi i znakovi ovog sindroma mogu biti mučnina, povraćanje, proljev, bol u abdomenu, letargija, bol u vratu te osip. S obzirom na širok raspon izraženih simptoma i njihovih intenziteta, diferencijalna dijagnoza multisustavnog upalnog sindroma u djece je opsežna pa je potrebno isključiti teški akutni COVID-19, bakterijsku sepsu, sindrom toksičnog šoka, apendicitis, Kawasakijevu bolest, sistemski eritematozni lupus, sindrom aktivacije makrofaga te infekcije drugim virusima ili rikecijama. Uzrok sindroma i dalje je nepoznat, ali poznato je da su se grupe novih slučajeva pojavljivale dva do šest tjedana nakon vršne incidencije zaraze populacije SARS-CoV-2. MIS-C patofiziološki je sličan Kawasakijevoj bolesti i sindromu aktivacije makrofaga. Sva su tri stanja hiperinflamatorna, što znači da postoji disregulacija imunskog odgovora. Terapija multisustavnog upalnog sindroma u djece sastoji se od niskih doza metilprednizolona i intravenskih imunoglobulina (IVIG), ako ne postoje znakovi zahvaćenosti miokarda. Ako postoje, djetetu se ne daje IVIG budući da dodatno volumno opterećuju srce, već se primjenjuju visoke pulsne doze metilprednizolona uz drugu liniju terapije koju čini subkutano aplicirana anakinra, antagonist receptora za interleukin 1. Unatoč sličnostima mehanizama prirođenih grešaka imuniteta koje uzrokuju autoimunosne i autoinflamatorne bolesti i MIS-C-a, njihova povezanost do sada nije potvrđena.

Ključne riječi: MIS-C, COVID-19, SARS-CoV-2, glukokortikoidi, intravenski imunoglobulini, autoimunost, autoinflamacija

## Summary

Title: Multisystem inflammatory syndrome in children with autoimmune and autoinflammatory diseases

Author: Fran Matijević

Multisystem inflammatory syndrome in children, also known as MIS-C, is a rare but serious illness that can appear around a month after a child recovers from COVID-19 or has been exposed to SARS-CoV-2. MIS-C causes inflammation in multiple organs and organ systems and is manifested by persistent high fever with possible organ failure due to shock caused by vasculitis. Other signs and symptoms of this syndrome can be nausea, vomiting, diarrhea, abdominal pain, lethargy, neck pain and rash. Considering the wide range of expressed symptoms and their intensities, the differential diagnosis of multisystem inflammatory syndrome in children is extensive, so it is necessary to exclude severe acute COVID-19, bacterial sepsis, toxic shock syndrome, appendicitis, Kawasaki disease, systemic lupus erythematosus, macrophage activation syndrome, infections with other viruses or rickettsiae. The cause of the syndrome is still unknown, but it is known that clusters of new cases appeared 2 to 6 weeks after the peak incidence of SARS-CoV-2 infection in the population. In its pathophysiology, MIS-C is similar to Kawasaki disease and macrophage activation syndrome, and all three conditions are hyperinflammatory, meaning there is a dysregulation of the immune response. Therapy of multisystem inflammatory syndrome in children consists of low doses of methylprednisolone and intravenous immunoglobulins if the child isn't showing any signs of myocardial involvement. If so, the child is not given IVIG because those put an additional volume load on the heart. Instead, high pulse doses of methylprednisolone are applied with subcutaneously applied anakinra, an antagonist of the receptor for interleukin 1, as step-up therapy. Despite the similarity of the mechanism of inborn errors of immunity that cause autoimmune and autoinflammatory disease and MIS-C, their association has not been confirmed so far.

Key words: MIS-C, COVID-19, SARS-CoV-2, glucocorticoids, intravenous immunoglobulin, autoimmunity, autoinflammation

## Uvod

Nakon što je u Wuhanu u Kini pred kraj 2019. godine otkriven novi virus SARS-CoV-2, došlo je do njegovog brzog širenja i pandemije njime uzrokovane bolesti COVID-19. Javnozdravstveni prioritet tada bila je zaštita kroničnih srčanih te plućnih bolesnika, imunokompromitiranih i starijih (1).

Djeca su disproporcionalno manje oboljevala, a ako su već bila zaražena SARS-CoV-2, onda su pokazivala lakšu kliničku sliku bolesti ili su bila bez simptoma te se zato smatralo kako SARS-CoV-2 nije opasan za pedijatrijsku populaciju (2). Međutim, krajem travnja 2020. godine, četiri tjedna nakon vršne incidencije zaraze SARS-CoV-2 u Italiji (3), pojavljuje se epidemija pedijatrijskih pacijenata s kliničkom prezentacijom nalik na Kawasakijevu bolest. Incidencija Kawasakijeve bolesti u Bergamu u Italiji porasla je čak 30 puta u odnosu na incidenciju prije pojave SARS-CoV-2 u populaciji (4). Tada su djeca koja su oboljela od Kawasakijeve bolesti ili bolesti nalik na Kawasakijevu vođena i liječena prema smjernicama za liječenje iste (4).

MIS-C prvi put opisan je u travnju 2020. godine kao stanje različito od Kawasakijeve bolesti, doduše s preklapajućim simptomima i znakovima uz izražavanje jasne potrebe za daljnjim opisivanjem i praćenjem pedijatrijskih pacijenata s dijagnozom COVID-19 (5). MIS-C poznat je pod raznim imenima, Kawa-COVID-19 (6), MIS u djece i adolescenata privremeno povezan s bolesti COVID-19 (WHO – World Health Organization), pedijatrijski inflamatorni multisustavni sindrom (RCPCH – Kraljevski koledž pedijatrije i dječjeg zdravlja, engl. Royal College of Paediatrics and Child Health) i mnogim drugim. Od svih ovih naziva uvriježila su se dva imena, multisustavni upalni sindrom u djece (MIS-C) Američkog Centra za kontrolu bolesti i prevenciju (CDC od engl. Center for Disease Control and Prevention) i pedijatrijski upalni multisustavni sindrom privremeno povezan s bolesti COVID-19 (PIMS-TS – od engl. paediatric inflammatory multisystem syndrome: temporally associated with SARS-CoV-2) Europskog centra za kontrolu bolesti ECDC-a.

MIS-C javlja se u 1/3000-4000 djece i adolescenata zaraženih SARS-CoV-2 (7,8). Varijante SARS-CoV-2 koje uzrokuju težu kliničku sliku kod odraslih imaju i veću sklonost

izazivanja MIS-C-a, koji također ima težu kliničku sliku. Stopa djece koja su razvila kliničku sliku MIS-C-a bila je viša u dobnoj skupini od 6 do 12 godina, dok su u djeca dobnim skupinama od nula do pet godina i od 13 do 20 godina imala višu stopu teškog akutnog oblika COVID-19 (7). Ako se promatraju ishodi, pokazalo se da MIS-C uzrokuje teže ishode u djece starije od pet godina, dok je teže ishode u djece mlađe od jedne godine uzrokovao teški akutni oblik COVID-19 (9). Tijekom perioda prevladavanja delta (B.1.617.2) i omicron (B.1.1.529) varijanti SARS-CoV-2, koje su uzrokovale lakše kliničke slike bolesti COVID-19, klinička slika pacijenata s dijagnozom MIS-C-a bila je sličnija Kawasakijskoj bolesti. U periodu prevladavanja delta i omicron varijante SARS-CoV-2 pacijenti su bili mlađi, imali su manju incidenciju zatajenja disanja te manju zahvaćenost koronarnih arterija (10). Prema velikim istraživanjima rađenim u Sjedinjenim Američkim Državama i u Ujedinjenom Kraljevstvu teški akutni COVID-19 i MIS-C češće zahvaćaju dječake te pripadnike crne i žute rase (11).

Etiologija MIS-C-a nije u potpunosti jasna, no zbog povišenih vrijednosti C-reaktivnog proteina (CRP), D-dimera, feritina, sedimentacije eritrocita (SE) i proupalnih citokina, može se zaključiti kako je MIS-C upalno stanje (12). Zahvaćanju cijelog organizma u prilog idu povišeni upalni parametri kao i klinička slika nalik na druge hiperinflamatorne sindrome. Pacijenti se javljaju s dugotrajnim febrilitetom, neurološkim i respiratornim simptomima, zahvaćenošću miokarda i krvožilja te jakim bolovima u abdomenu zbog kojih su kod neke djece rađene eksplorativne laparotomije. Klinička slika višeorganske zahvaćenosti može se objasniti vaskulitisom (13).

Prema trenutnim podacima, djeca s autoimunskim ili autoinflamatornim stanjima te djeca s prirođenim pogreškama imunosti (IEI od engl. inborn errors of immunity) nemaju veću sklonost razvoja MIS-C-a nakon izlaganja SARS-CoV-2 (14), no potrebna su daljnja istraživanja kako bi se definitivno potvrdilo da korelacija između tih stanja zaista ne postoji.

## Epidemiologija i etiologija

### Incidencija

Podaci o incidenciji razvoja MIS-C-a nakon kontakta sa SARS-CoV-2 vrlo se razlikuju od autora do autora i vremena objavljivanja. Tako su Holm i suradnici u svojem radu objavljenom sredinom 2021. prikazali incidenciju razvoja MIS-C-a od šest do 12 na 100 000 godišnje u populaciji pacijenata mlađih od 21 godine (7). Prema tim podacima, MIS-C razvija jedan od 161 mlađih od 21 koji je bio u kontaktu s virusom. Ovi podaci vjerojatno nisu točni budući da su prikupljeni u saveznoj državi New York u periodu od početka ožujka do sredine svibnja 2020. godine, kada je vladala opća nestašica materijala i reagensa za testove kojima bi se potvrdila izloženost SARS-CoV-2. Daljnja istraživanja, poput onoga u kojemu su analizirani podaci danskih pedijatrijskih odjela, dovela su do spoznaje kako je godišnja incidencija razvoja MIS-C-a zapravo puno manja i iznosi 2/100 000 (15). Medijan dobi djece koja su razvila MIS-C je devet godina (16), a medijan dana nakon zaraze SARS-CoV-2 i pojave sindroma je 27 (11).

Prema nekim autorima, tijekom proteklih 30 godina incidencija autoimunskih bolesti u populaciji neprestano raste. Razlog tome mogu biti poboljšana dijagnostika i veća svijest o postojanju brojnih autoimunskih bolesti, promijenjeni okolišni čimbenici, poboljšana higijena u djetinjstvu. Prehrambeni čimbenici, zagađenja i izloženost nekim zarazama mogu biti okidači za razvoj autoimunskih bolesti. Globalna incidencija autoimunih bolesti u dječjoj populaciji procjenjuje se na 5%, a najčešće autoimunosne bolesti dječje dobi su diabetes mellitus tipa 1, juvenilni idiopatski artritis, celijakija, sistemski eritematozni lupus, dermatomiozitis i autoimunosne bolesti štitnjače (17).

### Spol

DeBiasi i suradnici prospektivnim opažajnim kohortnim istraživanjem na 124 ispitanika došli su do zaključka da ne postoji značajna razlika između spolova u razvoju MIS-C-a (18). Belay i suradnici u svom su presječnom istraživanju obrađivali kliničke i laboratorijske podatke pedijatrijskih pacijenata iz SAD-a s dijagnosticiranim MIS-C-om. Identificirali su 1733 djece sa sindromom, od kojih su 57,6% bili dječaci (11). Na uzorku

od 253 pedijatrijskih pacijenata, švedski su autori zaključili da dječaci češće obolijevaju od MIS-C-a, s omjerom rizika (HR 1.65, 95% CI: 1.28-2.14) (18). Autoimunosne i autoinflamatorne bolesti češće zahvaćaju ženski spol, a omjer oboljelih kreće se od 10:1 do 1:1, s iznimkom Crohnove bolesti koja je češća u muškom spolu. Ta razlika incidencije prema spolu nije još u potpunosti razjašnjena, ali privlači pažnju istraživača.

Dob

Prilikom istraživanja seroprevalencije SARS-CoV-2 u danskoj populaciji u ožujku 2021. 8,1% nasumično odabranih necijepljenih ispitanika između 12 i 17, a 7,0% adolescenata i odraslih bilo je seropozitivno na imunoglobulin G (IgG) protiv SARS-CoV-2. Iz toga proizlazi da je incidencija MIS-C-a u djece starije od 12 godina 1/3700, odnosno 25/100 000. Autori nisu imali podatke za djecu mlađu od 12 godina, stoga su pretpostavili da je jednak udio seropozitivnih na IgG protiv SARS-CoV-2 u populaciji mlađoj od 12 godina kao u populaciji djece između 12 i 17 godina života. Uz tu pretpostavku, jedno od 4100 seropozitivne djece razvija MIS-C, što je incidencija od 24/100 000 (15). Jedan rad na populaciji švicarske djece upućuje na incidenciju od 1/1700, odnosno 59/100 000, ali u istraživanje su bila uključena samo djeca kojima je SARS-CoV-2 dokazan metodom polimerazne lančane reakcije (PCR od engl. polymerase chain reaction) (7).

Prema švedskom populacijskom kohortnom istraživanju na više od 2 milijuna djece objavljenom u ljeto 2022., dob djeteta najznačajniji je čimbenik povezan s razvojem MIS-C-a. Kada uspoređujemo dobnu skupinu djece do četiri godine s drugim skupinama, djeca između pet i 11 godina pod najvećim su rizikom za razvoj sindroma (HR 1.44, 95% CI: 1.06-1.95), a starija djeca i adolescenti (16-18 godina) pod manjim su rizikom od razvoja istog (19).

Najveći porast stopa incidencije dijagnosticirane nove, dodatne autoimunosne bolesti uz osnovnu dijagnozu šećerne bolesti tipa 1 (DM1 od lat. diabetes mellitus typus 1) zabilježen je u dobnoj skupini od 5 do 9 godina, sa 19,61 2010. godine na 43,45 2018. (20).

## Komorbiditeti

Djeca slabijeg socioekonomskog stanja češće imaju određene komorbiditete poput pretilosti, stoga su podložnija razvoju srčanih komplikacija te težim slikama MIS-C-a (21).

Čini se da djeca koja boluju od astme, pretilosti te drugih autoimunskih bolesti imaju veći rizik od razvoja MIS-C-a, no te poveznice nisu statistički značajne. Prema švedskim autorima, čak ni niži stupanj edukacije roditelja, a prema tome i niži socioekonomski status, nisu povezani s češćim razvojem MIS-C-a kod njihove djece. Jedini čimbenik koji je statistički značajan i pozitivno korelira s razvojem sindroma su roditelji koji su rođeni izvan Švedske te su u nju imigrirali. Tako je prilagođeni omjer rizika za djecu čiji su roditelji imigranti u usporedbi s djecom čiji su roditelji rođeni Šveđani čak 2.62 (HR 2.62, 95% CI: 1.97-3.47). Autori nisu raspravljali o rasnoj, odnosno etničkoj pripadnosti djece kao rizičnom čimbeniku za razvoj MIS-C-a, osim korelacije istih s nižim socioekonomskim stanjem (19).

Laboratorijske vrijednosti signalnih molekula imunskog sustava više su u pacijenata koji su razvili MIS-C nego u kontrolama pa su tako vrijednosti interleukina 6 (IL-6), IL-10 i topivog IL-2 receptora više nego u kontrolama. Razlike u koncentraciji IL-2, topivog IL-2 receptora, IL-10 i IL-6 nađene su između težih kliničkih slika MIS-C-a i onih lakših, a pozitivna korelacija nađena je s višom koncentracijom IL-17 i zahvaćanja srca (22).

Głowińska-Olszewska i suradnici zaključili su kako se stopa incidencije DM1 u populaciji poljske djece povećala 1,7 puta u periodu praćenja od 9 godina. Također, primijetili su da djeca s DM1 češće obolijevaju od neke druge autoimunosne bolesti, a to su najčešće autoimunosne bolesti štitnjače (20).

Istraživanja drugih hiperinflamatornih stanja podupiru rano izlaganje SARS-CoV-2 kao rizični čimbenik za razvoj MIS-C-a. Rizični čimbenici za razvoj Kawasakijske bolesti su autoimunosna bolest majke i rano izlaganje nedovoljno definiranom virusu koji je okidač za bolest (23). Međutim, direktna poveznica između već postojećih autoimunskih bolesti i povećane incidencije MIS-C-a u odnosu na opću dječju populaciju za sada ne postoji (24–26).

## Rasa

Prema istraživanju DeBiasi i suradnika djeca crne rase imaju najveći rizik za razvoj MIS-C-a nakon izlaganja SARS-CoV-2 (omjer izgleda - OR 4.62, 95% CI 1.151-14.10; P=0.007) (18). Bailey i suradnici došli su do zaključka kako su latinoamerička i djeca crne rase u SAD-u manje zastupljena u PCR testiranjima u odnosu na svoj udio u populaciji SAD-a, što svakako treba uzeti u obzir pri interpretaciji podataka (27). Prema drugim autorima, 71,3% djece koja razviju MIS-C crne su rase ili latinoameričkog podrijetla (11).

Djeca crne rase u SAD-u češće su pretila nego njihovi vršnjaci bijele rase, češće imaju autoprotutijela na  $\beta$  stanice Langerhansovih otočića (28,29). Pretilost je stanje kronične upale niskog stupnja te njezina incidencija raste paralelno s porastom pojave autoimunskih bolesti u populacijama razvijenog svijeta te bi se time mogla objasniti veća incidencija DM 1 u crnoj populaciji. U pretilih i u osoba s autoimunskim bolestima nađene su povišene koncentracije adipokina leptina, rezistina i visfatina koji potiču razvoj upale kada su prisutni u većim koncentracijama. Osim povišene koncentracije adipokina prisutne su i povišene razine protutijela, što je obilježje mnogih autoimunskih bolesti (30).

## Etiologija

Virusi i bakterije značajni su čimbenici u razvoju autoimunskih i reumatskih bolesti. Poznato je da se reumatska vrućica javlja dva do četiri tjedna nakon faringitisa uzrokovanog streptokokom grupe A, *Staphylococcus pyogenesom*, a najviše zahvaća srce, zglobove, mozak, kožu, vezivna tkiva i arteriole. Razlog razvoja reumatske vrućice sličnost je antigena *Staphylococcus pyogenesa* i brojnih antigena eksprimiranih na stanicama srčanog mišića. IgM i IgG protutijela koja su nastala kao reakcija na *Staphylococcus pyogenes* prepoznaju te se vežu i na eksprimirane antigene zdravih stanica domaćina (31). Virusne infekcije sposobne su uzrokovati snažnu antivirusnu



imunost, prvo preko mehanizama urođene imunosti, čime se ograničava replikacija virusnih čestica. Kasnije se mehanizmima stečene imunosti domaćin protutijelima na viruse štiti od reinfekcije (32). Što je snažniji podražaj za stvaranje antivirusne imunosti, to je veća šansa za razvoj križne reaktivnosti. Molekularna mimikrija nije jedini način na koji može nastati autoimunost (33). Smatra se da u genetski podložnih pojedinaca istovremeno zaraženih s više čestih virusa može pri odgovoru infekciju doći do disfunkcije B i T limfocita te tako dovesti do autoimunosne bolesti. Virusni proteini mogu modulirati proizvodnju proupalnih citokina te tako promicati upalnu reakciju i dovesti do autoinflamatornog stanja (34).

MIS-C razvijaju djeca četiri do šest tjedana nakon infekcije SARS-CoV-2 koji je i okidač za sindrom. Virus se najčešće prenosi kapljičnim putem. Čestice SARS-CoV-2 postoje u organizmu i nakon što dijete preboli COVID-19. Te se čestice nalaze u stanicama inficiranog tkiva te dovode do svojevrsne molekularne mimikrije zbog koje nastaje hiperinflamatorni imunosni odgovor. Infekcijom SARS-CoV-2 često je zahvaćen miokard, stoga u upali koja nastaje kao pokušaj iskorjenjivanja virusnih čestica stradavaju kardiomiociti koji sadrže čestice virusa. Pomagački T limfociti 1 (Th1 limfociti) aktiviraju makrofage preko interferona  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), a makrofazi lučenjem proupalnih citokina i kemokina potiču razvoj upale na mjestu infekcije. Povišena koncentracija IFN- $\gamma$  dovodi do pojačane ekspresije HLA molekula u tkivima te tako dovodi do specifičnijeg, senzitiviranog imunosnog odgovora (12). IFN- $\gamma$  i citokini iz IL-1 superobitelji direktno stimuliraju antigen specifične CD8+ citotoksične T limfocite na migraciju prema gradijentu otpuštanja citokina, dakle prema zahvaćenim tkivima (35). Osim stimulacije CD8+ citotoksičnih limfocita T, proupalni citokini dovode do aktivacije trombocita, njihove agregacije i konačno trombocitopenije, kao i do supresije funkcije koštane srži (36,37). Jedan od razloga zašto SARS-CoV-2 ostaje u organizmu dulje od drugih RNA virusa je to što u stanice ulazi preko receptora angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE2) koji je ubikvitaran. Nalazi se u stanicama respiratornog i probavnog trakta, bubrega, testisa, srca, krvnih žila, mozga i oka. Virus je teško dostupan u mozgu, oku i testisima, jer su ta tkiva imunoprivilegirana, odnosno mogu tolerirati prisustvo stranih antigena bez imunosnog odgovora (38). ACE2 receptori i transmembranska serinska proteaza 2

(TMPRSS2) koja je površinski stanični protein prvenstveno eksprimiran na stanicama respiratornog i probavnog trakta, virusu služe za ulazak u stanicu, jer se sekvenca aminokiselina angiotenzina II i *spike* glikoproteina podudara čak 76% (38,39).

Osim zaraze SARS-CoV-2, kontakt s virusnim antigenima može se postići i cijepljenjem, stoga postoje rasprave o cijepljenju djece protiv COVID-19. Naime, za cijepljenje mlađih od 18 godina registrirana su samo mRNA cjepiva i to Pfizer-BioNTechovo i Modernino. Oba cjepiva mogu se aplicirati djeci starijoj od šest mjeseci, ali su onda njihove doze značajno manje nego one korištene kod djece od pet do 12 godina (40–43). Prema rezultatima jednog francuskog istraživanja rađenom na malom broju ispitanika, djeca cijepljena mRNA cjepivom imala su značajno manju šansu za razvoj MIS-C-a (44). Takvi rezultati mogu se objasniti eradikacijom virusa prije nego što dospije u imunoprivilegirana tkiva gdje bi on bio teže dostupan imunskom sustavu zbog čega bi odgovor na infekciju SARS-CoV-2 trajao duže (45).

## Patofiziologija

MIS-C hiperinflamatorno je stanje koje se razvija nakon zaraze SARS-CoV-2. Sindrom je bio opisan kao upalna vaskulopatija u djece nakon COVID-19 infekcije, što zapravo dobro opisuje sami sindrom. S obzirom na zahvaćanje koronarnih krvnih žila, nazivan je i postvirusnim miokarditisom (12). Klinička slika i laboratorijski nalazi djece kojima je dijagnosticiran MIS-C slični su drugim pedijatrijskim upalnim sindromima kao što su Kawasakijska bolest, sindrom toksičnog šoka (TSS od engl. toxic shock syndrome) i sindrom aktivacije makrofaga. Pacijenti s dijagnozom MIS-C-a imaju povišene koncentracije citokina u krvi. Povišene koncentracije IL-6, IL-8, IL-17, IL-10, interferona gama (IFN- $\gamma$ ) te čimbenika tumorske nekroze alfa (TNF- $\alpha$ ) u MIS-C-u preklapaju se s povišenim koncentracijama citokina u akutnom COVID-19, ali koncentracije IFN- $\gamma$ , IL-10 i TNF- $\alpha$  značajnije su povišene u MIS-C-u (46).

### Imunopatogeneza

IFN- $\gamma$  ključan je citokin za imunost protiv unutarstaničnih patogena i za kontrolu tumora. IFN- $\gamma$  potiče ekspresiju molekula tkivne podudarnosti II. Klase (MHC II) i bitan je aktivator makrofaga. Također direktno inhibira replikaciju virusa, a proizvode ga NK i NKT stanice (engl. natural killer [T] cells) urođene imunosti, i CD4+ Th1 stanice stečene imunosti. Proupalni interleukini IL-12, IL-15, IL-18, pojačavaju, a IL-10, IF-4, transformirajući čimbenik rasta  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$  i glukokortikoidi smanjuju njegovu proizvodnju. IFN- $\gamma$  potiče prebacivanje izotipa imunoglobulina u B limfocitima na IgG, potiče ekspresiju MHC molekula II. klase na antigen prezentirajućim stanicama, stimulira aktivaciju makrofaga koji dalje luči velike količine IL-12. IL-12 potiče lučenje IFN- $\gamma$  iz NK i TH1 stanica tako stimulirajući diferencijaciju iz naivnih pomagačkih T limfocita u Th1 limfocite (47). Nenormalna koncentracija IFN- $\gamma$  povezana je s autoimunskim i autoinflamatornim bolestima (48). IFN- $\gamma$  ligand je za IFNG1 i IFNG2 receptore koji su prva karika u Janus kinaza (JAK) - pretvarač signala i aktivator transkripcije bjelančevina (STAT od engl. signal transducer and activator of transcription proteins) signalnom putu, a reguliraju transkripciju proteina. Neki od proteina nastali tom transkripcijom djeluju inhibitorno na JAK-STAT signalni put, dakle negativnom povratnom spregom kako ne bi došlo do

pretjerane aktivacije istog. IFN- $\gamma$  pokreće i kaskadu p38 signalnog puta preko kojega IFN- $\gamma$  ostvaruje potiskivajuća svojstva na progenitorne stanice leukemije u koštanoj srži. Krajnji učinak signalnih puteva kojima je prvi korak IFN- $\gamma$  nije još u potpunosti razjašnjen, međutim zna se da djeluje sinergistički s još nekoliko signalnih kaskada na razini transkripcije gena i translacije proteina preko mRNA. Daljnje istraživanje moglo bi dovesti do novih terapija za razne maligne bolesti, autoimunskih poremećaja i virusnih infekcija (49).

Čimbenik nekroze tumora alfa (TNF- $\alpha$ ) prvo je prepoznat kao citokin koji uzrokuje nekrozu tumorskih stanica, ali prema nedavnim istraživanjima ima važnu ulogu kao patološka komponenta u autoimunskim bolestima (50). Proizvode ga T limfociti, aktivirani makrofazi i NK stanice. TNF- $\alpha$  postoji u topivom i transmembranskom obliku. Transmembranski (tmTNF- $\alpha$ ) prekursori je oblik koji mora biti prerađen TNF- $\alpha$  konvertirajućim enzimom (TACE od engl. TNF- $\alpha$  converting enzyme), nakon kojeg se TNF- $\alpha$  oslobađa u topivom obliku (sTNF- $\alpha$  od engl. soluble TNF- $\alpha$ ) (51). TNF- $\alpha$  ligand je za dva receptora TNFR1 i TNFR2, koji imaju suprotno djelovanje. Topivi TNF- $\alpha$  aktivira TNFR1. Aktivirani TNFR1 dovodi do stvaranja kompleksa I, IIa, IIb i IIc, koji dovode do specifičnih staničnih odgovora (52). Za stvaranje kompleksa I koji se stvara na staničnoj membrani, kompleks receptor-ligand (TNFR1 – TNF- $\alpha$ ) veže se za receptor čimbenika tumorske nekroze tipa 1 – povezana s bjelančevinastom domenom smrti (TRADD od engl. tumor necrosis factor receptor type 1-associated death domain protein) te konačno dovodi do aktivacije nuklearnog čimbenika  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) i mitogenima aktivirane protein kinaze (MAPK). NF- $\kappa$ B i MAPK induciraju upalu, preživljavanje tkiva i stanica te imunski odgovor domaćina na patogene (53). Kompleksi IIa, IIb i IIc stvaraju se u plazmi stanice, a IIa i IIb dovode do stvaranja apoptosoma koji aktivira kaspazu-8 i dovodi do apoptoze stanica. Kompleks IIc naziva se i nekrosomom, a on aktivira kinaznu domenu miješane loze nalik na pseudokinazu (MLKL od engl. mixed lineage kinase domain like pseudokinase) te preko nje dovodi do nekroptoze i pojačane upale. Nekroptoza je oblik programirane smrti stanica u slučaju infekcije iste patogenima čije se razmnožavanje onda koči (52,54). Regulirana nekroza ili nekroptoza dovodi do smrti stanice bez kaspaze,

jer neki virusi posjeduju inhibitore kaspaza i tako izbjegavaju apoptozu. Pojačavanjem upale dodatno smanjuju šansu preživljenja virusa u stanici (55).

TNFR2 u potpunosti je aktiviran TNF- $\alpha$  i ne posjeduje domenu smrti kao TNFR1, dakle ne može neposredno uzrokovati apoptozu stanice. Ligand TNFR2 transmembranski je TNF- $\alpha$  (tmTNF- $\alpha$ ), a aktivirani TNFR2 nizvodno u signalnom putu aktivira NF- $\kappa$ B, MAPK i protein kinazu B (također znanu kao Akt). Za razliku od konačnih rezultata aktivacije TNFR1, TNFR2 povezan je s regeneracijom tkiva, proliferacijom stanica i preživljavanjem istih (56). Ovaj signalni put također dovodi započinjanja upalnog odgovora i obrane domaćina od patogena. Dakle vezanje topivog TNF- $\alpha$  za TNFR1 u konačnici dovodi do citotoksičnog učinka i proupalnog odgovora, a vezanje transmembranskog TNF- $\alpha$  za TNFR2 posreduje upalni odgovor i potiče tkivo na oporavak nakon upale (57). TNF- $\alpha$  aktivira i regulira upalni odgovor, ali njegova neprimjerena proizvodnja može dovesti do autoimunskih bolesti. Reumatoidni artritis, upalna bolest crijeva, psorijatični artritis i neinfektivni uveitis uzrokovani su neprimjerenim stvaranjem TNF- $\alpha$  zbog čega se inhibitori TNF- $\alpha$  mogu koristiti u terapiji tih autoimunskih bolesti (57,58).

IL-10, također znan kao humani čimbenik inhibicije sinteze citokina (CSIF od engl. human cytokine synthesis inhibitory factor), protuupalni je citokin kojeg primarno luče monociti, preteče makrofaga i dentritičkih stanica monocitnog porijekla. Monociti ga luče kada dobiju podražaj preko PD-1 receptora (59,60). IL-10 također luče i mastociti, Th2 limfociti i regulatorni T limfociti. On smanjuje ekspresiju TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  i IL-2, proupalnih citokina koje izlučuju Th1 limfociti, antigena prezentiranih na MHC II molekulama i potiče B limfocite na proliferaciju i proizvodnju protutijela. IL-10 blokira JAK-STAT signalni put, kao i aktivnost NF- $\kappa$ B (61,62). Nakon degranulacije mastocita u alergijskim reakcijama, IL-10 kojega su proizveli mastociti, dovodi do potiskivanja upalnog odgovora. Snižene plazmatske koncentracije IL-10 nađene su u pacijenata s multiplom sklerozom; IL-10 regulira aktivnost TNF- $\alpha$  konvertirajućeg enzima (TACE), a taj učinak izostaje u oboljelih od MS (63). Miociti preko miokina dovode do povišenih vrijednosti IL-10 u plazmi, što znači da mišićne kontrakcije imaju protuupalni učinak (64). Zanimljivo je da aktivacija kanabinoidnih receptora tipa 2 dovodi do pojačane ekspresije IL-10 (65).

## Usporedba imunopatogeneze Kawasakijske bolesti i MIS-C-a

Smatra se da je MIS-C rezultat neadekvatnog imunskog odgovora na infekciju SARS-CoV-2 čemu u prilog ide klinička sličnost sindroma s Kawasakijskom bolešću, sindromom aktivacije makrofaga i sindromom oslobađanja citokina, od kojih se pak imunofenotipski razlikuje. Kawasakijsku bolest obilježava pretjerana aktivacija IL-1 signalnog puta (66), odnosno iz nerazjašnjenog razloga fagociti pretjerano luče IL-1 što dovodi do pojačane ekspresije adhezijskih molekula na endotelnim stanicama krvnim žilama, pojačava se diapedeza imunokompetentnih stanica, makrofaga i limfocita u tkiva, a time i njihov daljnji utjecaj na promicanje upale. IL-1 endogeni je pirogen, preko hipotalamusa dovodi do vrućice, a uzrokuje i vazodilataciju te hiperalgeziju (67,68). Za razliku od Kawasakijske bolesti, MIS-C obilježavaju promijenjeni odgovori imunskog sustava na interferone poput neobjašnjivo visokih koncentracija IFN- $\gamma$ . Iako su povišene serumske koncentracije citokina i limfopenija zajedničke značajke MIS-C-a i COVID-19, oni se značajno razlikuju po neutrofiliji i porastu broja zrelih CD4+ T limfocita s povećanom ekspresijom PD-1 i T limfocitnog imunoreceptora s Ig i inhibitornim motivom na bazi tirozina (TIGIT), koji su pokazatelji njihove iscrpljenosti. Jedna od značajnijih razlika između dječjeg COVID-19 i MIS-C-a je aktivacija CX3CR1+ CD8+ T limfocita. CX3CR1 kemokinski je receptor kojeg na svojim membranama ekspimiraju stanice mijeloidne loze, CD8+ citotoksični T limfociti i NK stanice (69). CD8+ citotoksični T limfociti i NK stanice preko CX3CR1-CX3CL1 komuniciraju s vaskularnim endotelom u svrhu kontrole kroničnih i/ili reaktivirajućih virusnih infekcija (70,71). Disregulacija ovog signalnog puta ima ulogu u zahvaćenosti srca i krvnih žila u akutnom COVID-19 i MIS-C-u. CX3CL1 ekspimiran je na stanicama vaskularnog endotela kako bi posredovao u adheziji i ekstravazaciji leukocita iz krvi do mjesta upale (72). Neki autori smatraju da je upravo zbog toga MIS-C značajno patofiziološki različit od drugih autoimunih upalnih sindroma (73).

Slučajevi MIS-C-a koji su se prezentirali šokom laboratorijski su se znatno razlikovali od šoka kod Kawasakijske bolesti. U obje populacije pacijenata bile su povišene serumske koncentracije feritina i CRP-a, međutim niže vrijednosti tih pokazatelja upale zabilježene su kod Kawasakijske bolesti. Nije moguće patofiziološki usporediti MIS-C i Kawasakijsku bolest bez spominjanja akutnog COVID-19 s kojim se oba stanja djelomično preklapaju.

Naime, u sva tri stanja prisutna je ubrzana SE, povišena vrijednost CRP-a i trombocitopenija. S tim da se tim stanjima zajednička je povišena koncentracija citokina IL-6, IL-8 i TNF- $\alpha$  kao i koncentracija CXC-kemokinskog liganda 10 (CXCL10). Od kliničkih znakova bolesti, ovim stanjima zajednički su vrućica, osip i konjunktivitis. Osim tih preklapajućih značajki, MIS-C, Kawasakijska bolest i akutni COVID-19 znatno se razlikuju. MIS-C i akutni COVID-19 od Kawasakijske bolesti razlikuju se po znatno homogeno višim koncentracijama IL-6, IL-17, CXCL10, adenozin deaminaze (ADA) i čimbenika matičnih stanica (SCF od engl. stem cell factor). S druge strane, koncentracije navedenih tvari heterogeno se razlikuju između MIS-C-a i akutnog COVID-19, što upućuje na sličnu imunopatogenezu oba stanja, doduše s različitim vrijednostima upalnih pokazatelja (74).

#### Hipoteze razvoja MIS-C-a

Prema jednoj od hipoteza razvoja MIS-C-a, on se ne razvija kao produžena infekcija SARS-CoV-2 u kojoj se virus zadržava u imunoprivilegiranim tkivima gdje je zaštićen od imunskog sustava domaćina, već je riječ o postinfektivnom fenomenu pojačanja bolesti uvjetovanom već postojećim IgG protutijelima na uzročnika (75). Protutijelima pojačana bolest prvenstveno se inducira protutijelima koja se vežu za patogen, ali ga ne neutraliziraju pa se tako endocitozom preko receptora za kristalizirajuću komponentu IgG klase protutijela (Fc $\gamma$ R) u stanicu unese patogen vezan za IgG protutijelo (76). Osim preko protutijela, patogen može biti endocitiran i preko komplementa u stanice koje imaju receptor za C3b komponentu komplementa. Kompleks virus-protutijelo aktivira put komplementa vežući se na C1q komponentu komplementa, C2a i C4b čine C3 konvertazu koja onda hidrolizira C3, stvarajući C3a i C3b. Za C3b komponentu komplementa vezat će se virus, a takav kompleks virus-C3b vezat će se za receptor za komplement 3 (CR od engl. complement receptor 3), tako ući u stanicu i dovesti do njezine lize i pojačavanja virusne bolesti. CR3 nalazi se na staničnoj membrani limfocita T i B, neutrofilima i mononuklearnim fagocitima (77). Tijekom virusne infekcije stvaraju se neutralizirajuća, pojačavajuća i protutijela koja ne neutraliziraju patogen. Hoće li virus biti neutraliziran ili pojačan ovisi o tipu i klasi protutijela proizvedenih na taj virus, o titru istih, soju virusa i prisutnosti komplementarnih molekula na površini virusa. Površinski proteini

glavne su antigenske determinante protutijelima pojačane bolesti, a kod SARS-CoV-2 to je *spike* protein (77,78). Kod proizvodnje i testiranja cjepiva bitno je postići optimalan omjer titra neutralizirajućih i ukupnih protutijela (75,78).

Nagli porast incidencije MIS-C-a obično kasni nekoliko tjedana za vršnom incidencijom COVID-19 u populaciji, a djecu su najčešće zaražavali njihovi roditelji koji su bili izolirani u svojim domovima nakon što su zaraženi sa SARS-CoV-2. Djeca su tako mogla biti izložena virusnim česticama u manjoj mjeri, stvarajući protutijela na SARS-CoV-2 koja ne neutraliziraju virus tako zapravo olakšavajući ulazak virusa u stanice preko protutijela ili komplementa (78). Zanimljivo je da su djeca često bila pozitivna na serološkim testiranjima za prisustvo protutijela na SARS-CoV-2, dok su na RT-PCR testovima bili negativni na SARS-CoV-2. To korelira s činjenicom da djeca rijetko imaju respiratorne tegobe u slučaju razvoja COVID-19 i MIS-C-a, nego je najčešće i najviše zahvaćen organski sustav djece gastrointestinalni. Pacijenti s MIS-C-om nerijetko su bili podvrgavani eksplorativnim laparotomijama zbog akutne boli u abdomenu i sumnje na apendicitis, samo da bi se tijekom operacija dokazao mezenterijski adenitis. Dokazano je da se SARS-CoV-2 razmnožava u enterocitima preko RT-PCR uzoraka stolica zaražene djece (78,79). S obzirom na to da se djeca zaražena SARS-CoV-2 često prezentiraju slabim simptomima bolesti, teško je razlučiti je li prisutnost protutijela na SARS-CoV-2 u plazmi djeteta rezultat preboljele infekcije ili je to rezultat prolongirane bolesti u kojoj je imunost sustav slabije reagirao na virus te su se protutijela sporo stvarala i sporo povećavala afinitet na SARS-CoV-2. Pedijatrijski pacijenti liječeni konvalescentnom plazmom nisu razvijali protutijelima pojačanu bolest vjerojatno zato što su ta protutijela bila dovoljno specifična kako bi uspjela neutralizirati virus tako sprječavajući komplikacije bolesti.

Još jedna hipoteza jest pojava izražene citokinske oluje tijekom COVID-19 koja nastaje blokadom interferonskog odgovora tipa I i III na SARS-CoV-2 izbjegavanjem prepoznavanja virusa od strane stanica urođene imunosti. Odgođena citokinska oluja pojavila se u onih s neadekvatnim odgovorom na zarazu virusom, onih koji su imali veliko opterećenje imunostnog sustava velikim brojem virusnih čestica i pacijenata koji ne mogu kontrolirati replikaciju virusa. Receptore prepoznavanja uzoraka (PRRs od engl. pattern



recognition receptors) virus uspijeva izbjeći proizvodnjom specifičnih proteina koji blokiraju njihovo vezanje za virusne čestice. Virus također uspješno izbjegava prepoznavanje od strane receptora nalik na RIG-I koji su unutarstanični receptori prepoznavanja uzoraka (80–83).

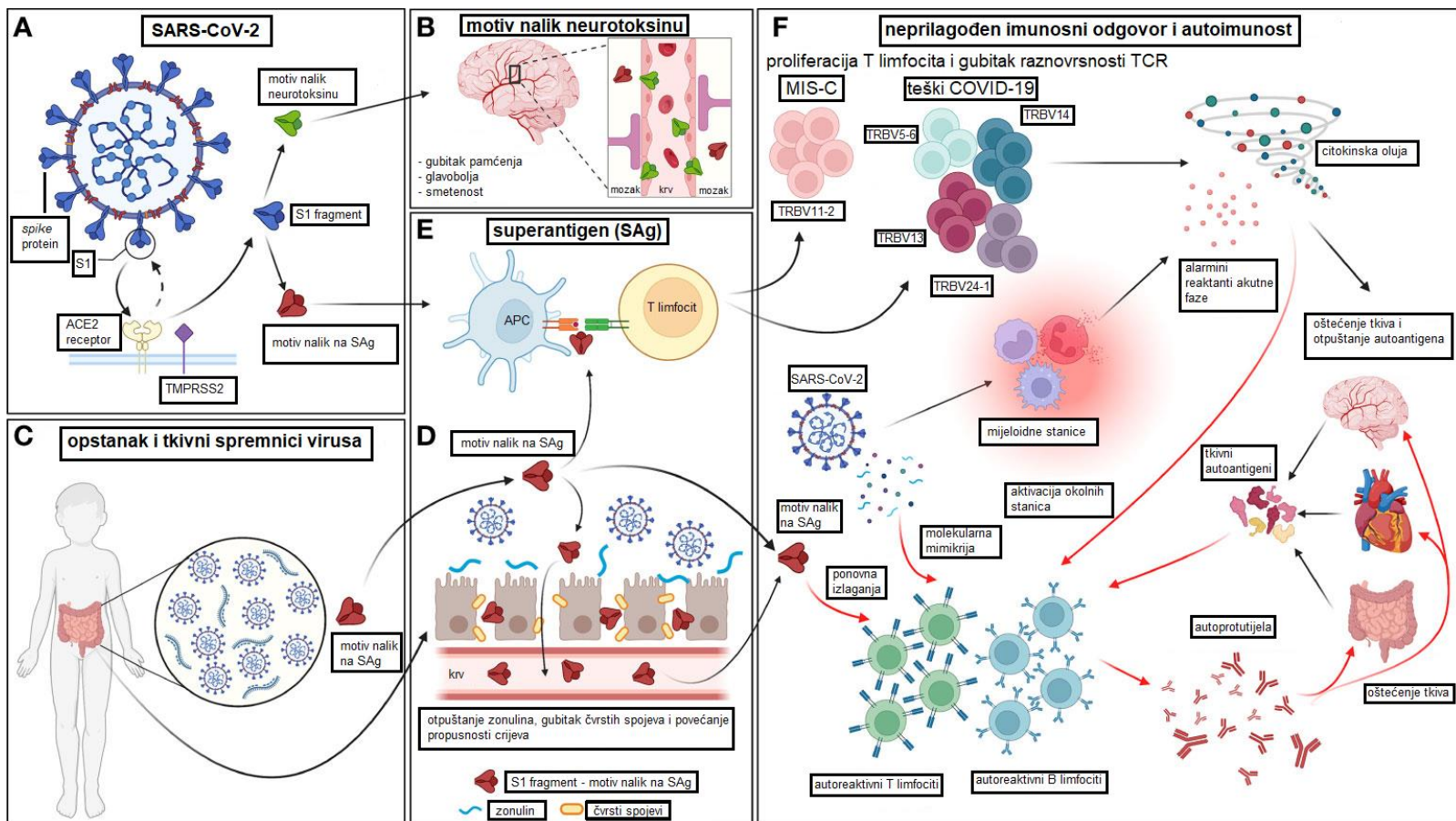
### Hiperkoagulabilnost

SARS-CoV-2 dovodi do disregulacije odgovora urođene imunosti, pretjerane aktivacije sustava komplementa, pretjeranih izvanstaničnih neutrofilnih zamki (NETs od engl. neutrophil extracellular traps) i citokinske oluje. Nukleokapsidni protein virusa veže se za manoza vezujuću s lektinom povezanu serinsku proteazu 2 (MASP-2 od engl. mannose-binding lectin-associated serine protease 2) koja se nalazi na kapilarama i tako vodi do pretjerane aktivacije sustava komplementa. Podražene komponentama komplementa, stanice endotela, kao i monociti, pojačavaju ekspresiju tkivnih čimbenika koji pojačavaju upalu endotela i aktivaciju trombocita. Tako podražene endotelne stanice pozitivnom povratnom spregom proizvode još proupalnih citokina što vodi do pretjeranog lučenja citokina, tj. citokinske oluje. NETs sadrže tkivni čimbenik, čimbenik XII (Hagemanov čimbenik), von Willebrandov čimbenik i fibrinogen, oslobađaju izvanstaničnu DNA koja direktno aktivira trombocite i dovodi do stvaranja tromba (84). Viremija SARS-CoV-2 dovodi do hiperkoagulabilnosti preko mehanizama disfunkcije endotela, hiperaktivacije trombocita i hiperaktivacije sustava komplementa (85). Diorio i suradnici svojim su istraživanjima ukazali na porast pokazatelja endotelne disfunkcije i promijenjene morfologije eritrocita u MIS-C-u i akutnom COVID-19 u dječjoj dobi (86). Porast koncentracije topivog kompleksa C5b-9 koji je krajnji produkt sustava komplementa povezan je s mikroangiopatijom (87). Osim toga, pacijenti s MIS-C-om imaju povišene vrijednosti fibrinogena i D-dimera što korelira s protrombotskim stanjem. Nalazi hiperkoagulabilnosti dokazani su tromboelastografijom (TEG), laboratorijskom metodom koja imitira spori venski protok blago okrećući uzorak krvi, a tromb se stvara oko tanke probe koja simulira ozljedu krvi. Djeca s MIS-C-om brže stvaraju krvne ugruške, stvoreni krvni ugrušci su jači, a njihova fibrinoliza sporija (88,89).

## SARS-CoV-2 *spike* protein kao superantigen u MIS-C-u

Superantigeni su najčešće strani proteini ili polisaharidi koje potiču stvaranje protutijela domaćina. Križnim povezivanjem MHC klase II na antigen prezentirajućim stanicama i T staničnog receptora aktivira se i do 30% ukupne populacije T limfocita što dovodi do teške bolesti prilikom infekcije patogenima koji imaju superantigenska svojstva. Za usporedbu, prilikom normalnog odgovora stečene imunosti aktivira se 0,0001% ukupne populacije T stanica. Superantigeni se direktno vežu za nevarijabilnu regiju molekule MHC klase II, bez fagocitoze, obrade antigena patogena od strane antigen prezentirajućih stanica (APC engl. od antigen presenting cell) i prezentacije antigena patogena na površini istih, tako zaobilazeći ciljanu aktivaciju određenih T limfocita antigen prezentirajućim stanicama (90). Ovaj mehanizam odlično je opisan u TSS-u uzrokovanom enterotoksinima *Staphylococcus aureus* (91,92). Za razliku od hiperakutnog razvoja bolesti kod unosa stafilokoknog enterotoksina B u TSS-u, MIS-C razvija se dva do šest tjedana od akutne primarne infekcije SARS-CoV-2. Zanimljivo je da je virus često neotkriven na RT-PCR iz uzoraka brisa nazofarinksa djece unatoč tome što posjeduje superantigenska svojstva i ima tropizam za sve stanice organizma (93,94).

*Spike* protein SARS-CoV-2 ima motiv s visokim afinitetom za TCR koji je svojom građom sličan stafilokoknom enterotoksinu B (95). Superantigena svojstva *spike* proteina SARS-CoV-2 smatraju se odgovornima ne samo za nastanak MIS-C-a i disregulaciju imunskog sustava, nego i za komplikacije u središnjem živčanom sustavu nakon COVID-19, kao i za post-COVID sindrom (96).

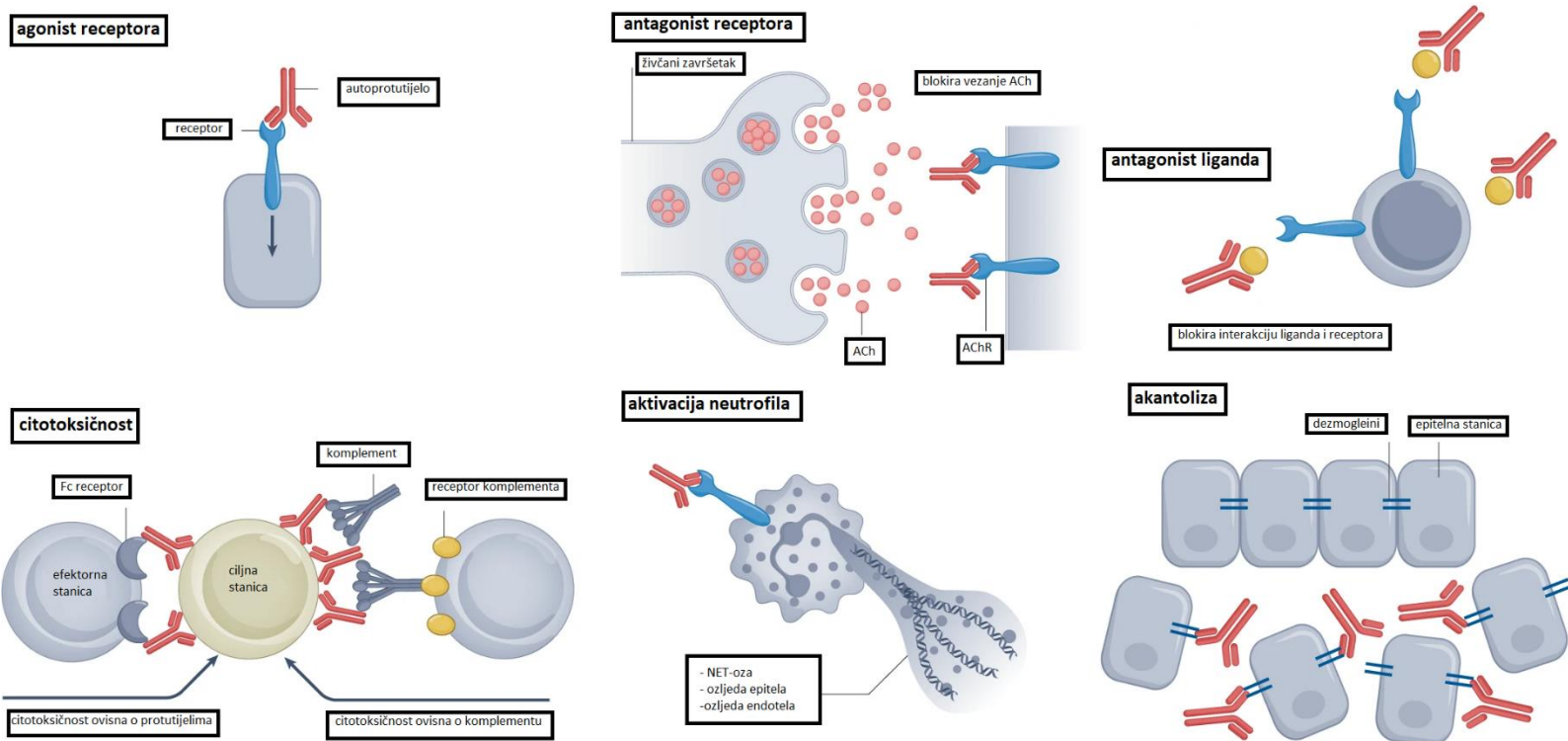


Slika 1 - Shema hipoteze nastanka MIS-C-a. (A) SARS-CoV-2 šiljasti *spike* (plavi) proteini izraženi na površini SARS-CoV-2 vežu se za ACE2 receptor stanice domaćina (žuto) i transmembransku proteazu TMPRSS2 (ljubičasto). Nakon što se šiljasti proteini SARS-CoV-2 vežu za ACE2, na spoju S1/S2 cijepaju ih humane proteaze (TMPRSS2 i furin) koje posreduju pri spajanju membrana i ulasku virusa u stanicu. SAg i neurotoksinima nalik motivi nalaze se na S1 trimeru. (B) Motiv nalik neurotoksinu u cirkulirajućem S1 prolazi kroz krvno-moždanu granicu i pridonosi neurološkim simptomima povezanim s MIS-C-om i post-COVID-19. (C) SARS-CoV-2 nalazi se u cijelom organizmu, uključujući gastrointestinalni trakt, a može izbjegavati imunski odgovor u imunoprivilegiranim tkivima. (D) Trajna prisutnost antigena SARS-CoV-2 u crijevima dovodi do povećane crijevne propusnosti posredovane zonulinom i curenja S1 i motiva nalik na SAg u cirkulaciju. (E) Motiv sličan SAg-u u SARS-CoV-2 S1 aktivira veliki dio T stanica i dovodi do iskrivljenja TCR-a. (F) SARS-CoV-2 i motiv sličan SAg-u u S1 izaziva neprikladen imunski odgovor i autoimunost. Motiv nalik na SAg u S1 pokreće proliferaciju T stanica, gubitak raznolikosti TCR-a i citokinsku oluju, što rezultira oštećenjem tkiva domaćina i

oslobađanjem autoantigena. Opstanak SARS-CoV-2 u tkivima također aktivira autoreaktivne T i B stanice putem molekularne mimikrije. Autoreaktivne T i B stanice također se mogu aktivirati ponovnim izlaganjem motivu nalik na SAg ili aktivacijom okolnih leukocita. Oslobađanje autoantigena i aktivacija autoreaktivnih limfocita dovodi do stvaranja autoantitijela koja dodatno oštećuju tkiva domaćina. SARS-CoV-2 – koronavirus teškog akutnog respiratornog sindroma 2 (od engl. severe acute respiratory syndrome coronavirus 2), ACE2 – angiotenzin konvertirajući enzim 2 (od engl. angiotensin converting enzyme 2), TMPRSS2 – transmembranska serinska proteaza 2 (od engl. transmembrane protease, serine 2), SAg – superantigen, TCR – T stanični receptor (od engl. T cell receptor), COVID-19 – bolest uzrokovana koronavirusom otkrivena 2019. godine (engl. od coronavirus disease 2019), TRBV –  $\beta$  varijabla T staničnog receptora (od engl. T cell receptor  $\beta$  variable). Preuzeto i prilagođeno iz referencije (96).

#### Patofiziologija autoimunskih i autoinflamatornih bolesti

Glavna odrednica autoimunskih bolesti nenormalan je odgovor B i T limfocita na antigene domaćina prezentirane na MHC molekulama klase I. Znatno su češće u žena, a mogu se pojaviti u bilo kojoj dobi (97). Teško je razjasniti kada nepravilnost u B i T limfocitima postaje autoimunska bolest jer se odgovor imunskog sustava na autoantigene ne ispoljava kao bolest sve dok ne dovedu do značajnijeg oštećenja tkiva ili njegove funkcije (98,99).



Slika 2 – Autoprotutijela u imunopatogenezi autoimunskih bolesti. Autoprotutijela mogu različitim mehanizmima poremetiti funkciju stanica ili pospješiti njihovo oštećenje ili smrt. Ti mehanizmi uključuju djelovanje kao agonisti receptora (Gravesova bolest), antagonisti receptora (miastenija gravis), antagonisti liganda (primjerice u imunodeficijencijama), citotoksičnost (hemolitička anemija), aktivacija neutrofila (s neizravnim oštećenjem endotela i epitela) i akantoliza (pemphigus vulgaris) ACh – acetilkolin, AChR - acetilkolinski receptor, Fc - kristalizirajući fragment protutijela (od engl. fragment, crystallizable), NET - izvanstanična neutrofilna zamka (od engl. neutrophil extracellular trap). Preuzeto i prilagođeno iz referencije (99).

Imunosni sustav ne mora nužno prepoznavati antigene domaćina kao strane te ih napadati protutijelima ili CD8+ citotoksičnim T limfocitima, nego može iz jednog od mnogih razloga izgubiti sposobnost autoregulacije upalnog odgovora te neprekidno pojačavati isti mehanizmom pozitivne povratne sprege (100).

Autoprotutijela su korisni pokazatelji postojanja autoimunosne bolesti i njene imunopatologije, ali njihova odsutnost ne znači da bolest ne postoji. Povezanost specifičnog autoprotutijela i tkivne patologije, dakle oštećenja ili disfunkcije, očitija je u autoimunosnih bolesti specifičnih za pojedini organ nego u sustavnim autoimunostnim bolestima (100). Autoprotutijela mogu posredovati u nastanku autoimunosne bolesti preko fragmenta za vezanje antigena (Fab od engl. fragment antigen-binding) jednostavno prepoznavajući vlastite antigene kao strane ili preko kristalizirajućeg fragmenta protutijela (Fc engl. od fragment, crystallizable) te dovesti do aktivacije sustava komplementa i upale (101). Autoprotutijela mogu dovesti do ispada funkcije jednostavnom eliminacijom ciljane populacije stanica, bilo to o protutijelima ovisnom citotoksičnosti, komplementom posredovanom lizom ciljnih stanica ili čak protutijelima posredovanom endocitozom i propadanjem ciljnih stanica. Autoprotutijela mogu se agonistički vezati na receptore te ih neprestano aktivirati kao što je slučaj u Gravesovoj bolesti. Za receptor za tireotropin vezano je protutijelo koje ga neprestano aktivira i tako dovodi do disfunkcije štitnjače. Također, mogu djelovati antagonistički na receptore, vezati se direktno na receptor i blokirati vezanje njihovog liganda ili stvoriti kompleks autoprotutijelo – ligand te tako blokirati interakciju liganda s receptorom (99) .

T limfociti posrednici su u autoimunosnim i autoinflamatornim bolestima. Antigen specifični CD4+ pomagački T limfociti potiču proizvodnju novih autoprotutijela tako pojačavajući intenzitet bolesti, a antigen specifični CD8+ citotoksični T limfociti mogu oštetiti zdrave stanice ili im signalizirati apoptozu. Što se više zdravog tkiva prepoznaje kao strano i uništava, to preostalo tkivo više pokušava nadoknaditi funkciju te tako postaje osjetljivije za daljnje oštećenje od strane vlastitog imunostnog sustava (100).

Gubitak tolerancije na vlastite antigene prikazane na MHC molekulama klase I obilježje je autoreaktivnosti. Tolerancija se definira kao stanje odsustva reaktivnosti na vlastite antigene te se dijeli na središnju i na perifernu (102). Za B limfocite razvoj tolerancije započinje u koštanoj srži , a za T limfocite on započinje u timusu (103,104).

B limfociti direktno vežu antigene svojim B staničnom receptorom, koji je površinski imunoglobulin. T limfociti svojim T staničnim receptorom prepoznaju peptidne fragmente

antigena tek nakon što su oni enzimski prerađeni i prikazani u sklopu MHC molekula klase I ako se radi o endogenom antigenu, odnosno na molekulama MHC klase II ako se radi o egzogenom antigenu. Kako bi se postigao dovoljno široki repertoar T i B limfocita koji će reagirati na prisutnost stranih antigena potrebno je prekapčati gene i preslagivati površinske molekule izražene na limfocitima, a istovremeno provoditi sustavni odabir autoreaktivnih limfocita koji će biti predodređeni za apoptozu (103).

Kako bi se u timusu mogli odabrati T limfociti koji su dovoljno nereaktivni na vlastite antigene izložene na MHC molekulama klase I na bilo kojim stanicama u organizmu, epitelne stanice timusa moraju imati mogućnost sinteze i izlaganja svih proteina kodiranih genomom organizma. Određeni se antigeni mogu izlagati samo u diferenciranim stanicama, a njihovu ekspresiju potiče autoimunosni regulator (AIRE, od engl. autoimmune regulator). Ekspresija AIRE gena potisnuta je djelovanjem estrogena što djelomično objašnjava veću učestalost autoimunskih bolesti kod žena. Kada se T limfocit visokim afinitetom veže za MHC molekule klase I na timusnim epitelnim stanicama koje izlažu antigene domaćina, započinje proces negativne selekcije koji za takve T limfocite završava apoptozom. Oni koji se visokim afinitetom vežu za MHC II s egzogenim antigenom bivaju pušteni iz timusa u cirkulaciju. (105).

Proces stjecanja tolerancije B limfocita odvija se u germinativnim centrima u primarnim i sekundarnim limfnim tkivima. Promjenjiva regija gena koja kodira teške i lake lance imunoglobulina prolazi kroz somatske mutacije kako bi kodirala protutijela s visokim afinitetom za strane antigene. B limfociti koji izlažu multivalentne antigene ili antigene u visokim koncentracijama usmjereni su u apoptozu, dok su oni s dovoljno niskim koncentracijama izloženih autoantigena funkcionalno nereagirajući (106). U tom procesu mogu nastati i autoprotutijela koja su prvi korak u nastanku nekih autoimunskih bolesti (107,108).

U germinativnim centrima B limfociti komuniciraju s posebnom vrstom T limfocita, folikularnim pomagačkim T limfocitima koje pospješuju proces mutacije i selekcije (109). B limfociti koji prepoznaju autoantigene bez folikularnih T limfocita postaju nereagirajući. (106). Autoreaktivni B limfociti mogu sazrijeti i u germinativnim centrima koji se nalaze u

tercijarnim limfnim tkivima, na mjestima periferne upale (110). Induciranje tolerancije autoreaktivnih B limfocita mogući je mehanizam terapije autoimunskih bolesti (106).

Većina autoimunskih bolesti ima snažnu nasljednu komponentu. Raspon u kojem naslijeđe utječe na razvoj autoimunskih bolesti kreće se od jednostavnog nasljeđivanja po Mendelu do složenih multigenskih interakcija na slabim lokusima koji znatno povećavaju rizik od razvoja bolesti (111,112).

Okolišni čimbenici najvjerojatniji su okidači za razvoj autoimunskih bolesti. Mikroorganizmi mogu potaknuti razvoj autoimunskih bolesti preko molekularne mimikrije i nespecifične upale (113,114). Osim mikroorganizama autoimunske bolesti mogu izazvati i lijekovi, primjer toga je miopatija uzrokovana statinima (115). Pušenje je značajan čimbenik za razvoj reumatoidnog artritisa, Klareskog i suradnici prikazali su da pušenje povećava rizik za obolijevanje od reumatoidnog artritisa, a ispitanicima s kombinacijom zajedničkog epitopa (HLA-DR) i pušenja taj je rizik čak deseterostruko povećan (116).

Rezultati VITAL studije pokazuju da petogodišnja suplementacija vitamina D smanjuje rizik od razvoja autoimunskih bolesti za 22% u usporedbi s placebo skupinom, doduše, ovo istraživanje rađeno je na starijoj odrasloj populaciji (117).



## Dijagnoza MIS-C-a

MIS-C dijeli mnoge simptome i znakove s drugim dječjim osipnim bolestima i zato ga je u nekih pacijenata zahtjevno dijagnosticirati (118). Dijagnoza se postavlja prema kriterijima SZO-a, CDC-a, RCPCH-a ili Američkog reumatološkog društva (ACR od engl. American College of Rheumatology). Prema SZO-u, MIS-C se može dijagnosticirati osobama mlađim od 19 godina koje barem tri dana imaju perzistentnu vrućicu te zadovoljavaju barem dva od sljedećih kriterija: znakovi upale (osip ili obostrani nepurulentni konjunktivitis, upalne promjene kože ruku i nogu ili sluznice usta), šok ili hipotenzija, znakovi koagulopatije, akutni gastroenterološki simptomi ili srčane abnormalnosti (66,119). Moraju imati povišene upalne parametre (SE, CRP i prokalcitonin), laboratorijski dokazanu izloženost SARS-CoV-2, a dijagnozu isključuje odsustvo izloženosti SARS-CoV-2.

Dijagnostički kriteriji CDC-a zahvaćaju mlađe od 21 godinu s vrućicom  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  ili subjektivnim osjećajem vrućice koja traje dulje od 24 sata. Također, moraju biti teže bolesni tj. imati potrebu za hospitalizacijom i pokazivati zahvaćenost sindromom u  $\geq 2$  organska sustava. Laboratorijski kriteriji CDC-a su prisustvo jednog ili više sljedećih nalaza: neutrofilija, limfopenija, hipoalbuminemija, povećana razina CRP-a, SE-a, fibrinogena, prokalcitonina, D-dimera, feritina, laktat dehidrogenaze (LDH) ili IL-6. Za razliku od SZO-a, CDC zahtijeva trenutni ili nedavni pozitivni nalaz PCR-a, serologije, antigenskog testa ili anamnestički podatak o izloženosti SARS-CoV-2 unutar četiri tjedna od pojave simptoma (120).

Za dijagnozu MIS-C-a ili PIMS-TS-a kako ga je britanski RCPCH prvotno imenovao, pacijent mora biti dječje dobi s perzistentnom vrućicom  $38,5^{\circ}\text{C}$ , neutrofilijom, povišenim vrijednostima CRP-a i limfopenijom. Pacijentu mora biti dokazana disfunkcija jednog ili više organskih sustava (kardiovaskularni, respiratorni, mokraćni, živčani) te jedno od sljedećih obilježja: abdominalna bol, proljev, povraćanje, glavobolja, kašalj, povišene vrijednosti CRP-a, feritina, D-dimera, odnosno drugih upalnih parametara. PCR test na

SARS-CoV-2 može, ali ne mora biti pozitivan te se moraju isključiti druge zarazne bolesti kao što su bakterijska sepsa, streptokokni ili stafilokokni TSS (121).

Prema ACR-u, MIS-C se dijagnosticira u mlađih od 21 godinu s neprestanom vrućicom  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  koji se klinički prezentiraju s najmanje dva sljedeća znaka: osipom, promjenama u sluznici usta, nepurulentnim konjunktivitisom, edemima ruku i/ili nogu te neurološkim simptomima. Od laboratorijskih nalaza potrebnih za dijagnozu zahtijevaju povišene koncentracije CRP-a uz jednu od navedenih stavki: limfopenija, trombocitopenija, neutrofilija, hipoalbuminemija te hiponatrijemija, preko koje možemo procjenjivati srčano oštećenje. Epidemiološki status pacijenata mora biti isti kao u kriterijima CDC-a, dakle COVID-19 dokazan PCR-om, antigenskim testom, serološki ili prisutnost anamnestičkog podatka o izloženosti osobi oboljeloj od COVID-19 unutar 4 tjedna (122). Dijagnostički kriteriji uspoređeni su u tablici 1.

Tablica 1 – Usporedba dijagnostičkih kriterija za MIS-C. Preuzeta, prilagođena i dopunjena iz referencije (117).

kriteriji	SZO/WHO	CDC	RCPCH	ACR
dob	0-19 godina	< 21 godina	djeca (nedefinirana dob)	< 21 godina
vrućica	≥ 3 dana	≥ 38°C ≥ 24 sata ili subjektivni osjećaj vrućice ≥ 24 sata	perzistentna vrućica ≥38,5°C	neprestana vrućica ≥ 38°C
klinički simptomi	najmanje 2 navedena: 1. osip, konjunktivitis, mukokutana upala 2. hipotenzija ili šok 3. zahvaćanje srca 4. koagulopatija 5. akutni GI simptomi	oba navedena: 1. teška bolest (hospitalizacija) 2. zahvaćena ≥ 2 organska sustava	oba navedena: 1. disfunkcija jednog ili više organa 2. dodatna obilježja	najmanje 2 navedena: 1. osip 2. promjene u sluznici usta 3. konjunktivitis 4. neurološki simptomi 5. edemi ruku i/ili nogu
upala	povišene vrijednosti pokazatelja upale, jedan od navedenih: 1. ↑SE 2. ↑CRP 3. ↑prokalcitonin	laboratorijski dokaz ≥1 navedenog: 1. ↑CRP 2. ↑SE 3. ↑fibrinogen 4. ↑prokalcitonin 5. ↑D-dimer 6. ↑feritin 7. ↑LDH 8. ↑IL-6 9. neutrofilija 10. limfopenija 11. hipoalbuminemija	sva 3 navedena: 1. neutrofilija 2. ↑CRP 3. limfopenija	laboratorijski dokazano ↑CRP i ≥ 1 od navedenog: 1. limfopenija 2. trombocitopenija 3. neutrofilija 4. c(Na <sup>+</sup> ) < 135 mmol/L 5. hipoalbuminemija
veza sa SARS-CoV-2	dokaz COVID-19 jednim od navedenih: 1. pozitivan PCR 2. pozitivan antigenski test 3. pozitivna serologija 4. vjerojatni kontakt s COVID-19	trenutni ili nedavni nalaz jednog od navedenih: 1. pozitivan PCR 2. pozitivna serologija 3. pozitivni antigenski test 4. izloženost COVID-19 unutar 4 tjedna od pojave simptoma	pozitivan ili negativan PCR test	dokaz COVID-19 jednim od navedenih: 1. pozitivan PCR 2. pozitivan antigenski test 3. pozitivna serologija 4. izloženosti COVID-19 unutar 4 tjedna od pojave simptoma
isključni kriteriji	bez očitog mikrobiološkog uzroka	alternativne dijagnoze	druge infekcije	alternativne dijagnoze

SZO – Svjetska zdravstvena organizacija (engl. WHO – World Health Organization), CDC – (engl. Center for Disease Control and Prevention), RCPCH – Kraljevski koledž pedijatrije i dječjeg zdravlja (engl. Royal College of Paediatrics and Child Health), ACR – Američko reumatološko društvo (engl. American College of Rheumatology), SE – sedimentacija eritrocita, CRP – C-reaktivni protein, COVID-19 – bolest uzrokovana koronavirusom otkrivena 2019. godine (engl. od coronavirus disease 2019), PCR – polimerazna lančana reakcija (engl. polymerase chain reaction), LDH – laktat dehidrogenaza, IL-6 – interleukin-6

ACR dijagnostiku MIS-C-a dijeli na dvije razine. Prva razina sastoji se laboratorijskih pretraga koje se mogu ordinirati i u manjim bolničkim centrima te su rezultati istih brzo gotovi, a sastoji se od kompletne krvne slike (KKS), acido-baznog statusa (ABS), SE-a, CRP-a te PCR-a ili serološkog testa na SARS-CoV-2 (122). Njima se procjenjuje bi li djeca sa sljedećim kriterijima mogla imati MIS-C: neprestanom vrućicom  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ , koja se klinički prezentiraju s najmanje dva sljedeća znaka: osipom, promjenama u sluznici usta, nepurulentnim konjunktivitisom, edemima ruku i/ili nogu te neurološkim simptomima. Druga razina pretraga ordinira se tek u slučaju potrebe za daljnjom procjenom. S obzirom na njihovu dostupnost, složenost i vrijeme potrebno za njihovo obavljanje, druga se razina ordinira ako je CRP  $\geq 50$  mg/l ili ako je SE  $\geq 40$  mm/h te ako je prisutan barem jedan od sljedećih laboratorijskih nalaza: leukociti  $\leq 1 \times 10^9$  /l, trombociti  $\leq 150 \times 10^9$  /l,  $c(\text{Na}^+) \leq 135$  mmol/l, neutropenija i hipoalbuminemija (122). Druga razina pretraga sastoji se od: moždanog natriuretskog peptida (BNP od engl. brain natriuretic peptide), troponina T, prokalcitonina, feritina, protrombinskog vremena (PV), aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena (APTV), D-dimera, fibrinogena, LDH-a, kompletnog citokinskog panela, triacilglicerola, serološkog testa na SARS-CoV-2, razmaza krvi, elektrokardiograma (EKG) i ultrazvuka (UZV) srca (4,122).

Kod djece sa znatnom limfopenijom, trombocitopenijom i vrlo visokim vrijednostima CRP-a može se očekivati razvoj ozbiljnije bolesti te ih je potrebno pažljivije promatrati kako bi na vrijeme dobila potrebnu njegu (16,123,124).

U slučaju šoka nejasne etiologije, dijete se zaprima u bolnicu te se odmah obrađuje u cijelosti (122).

## Klinička slika

### Klinička slika MIS-C-a

Većina pacijenata prezentira se s visokom vrućicom koja traje tri do pet dana, gastrointestinalnim simptomima, osipom, obostranim nepurulentnim konjunktivitisom, promjenama na sluznici usne šupljine, respiratornim simptomima, glavoboljom, malaksalosti, bolovima u mišićima i limfadenopatijom (125,126). U usporedbi s čestim dječjim zaraznim bolestima, temperatura je viša i nerijetko je neprekidno iznad 38°C (127). Simptomi zahvaćenosti probavnog sustava istaknuti su i česti, raspon intenziteta boli u abdomenu, povraćanja i proljeva varijabilan je i kreće se od blagih simptoma sve do prezentacije nalik akutnom apendicitisu (125,128). Srce je često zahvaćeno u MIS-C-u (16), a u 30-40% slučajeva sindroma prisutna je disfunkcija lijeve klijetke. Također, osam do 24% prezentira se nekim oblikom zahvaćenosti koronarnih arterija, po čemu je MIS-C sličan Kawasakijskoj bolesti (16,129). Dionne i suradnici prikazali su prisutnost atrioventrikularnog (AV) bloka u do 20% s MIS-C-om (130). U sklopu sindroma djeca se često žale na glavobolju, malaksalost, iritabilna su i nerijetko zbunjena (131,132). LaRovere i suradnici prikazuju prisutnost neuroloških simptoma kod MIS-C-a u 20% ispitanika istraživanja. Po život opasna neurološka stanja prisutna su u 3% pacijenata sa zahvaćenim središnjim živčanim sustavom, a radi se o encefalopatiji, demijelinizaciji u središnjem živčanom sustavu, moždanom udaru i cerebralnom edemu (132). Kašalj i direktno zahvaćanje dišnog sustava nisu česta pojava, a kada su prisutni, rezultat su šoka ili se radi o kardiogenom plućnom edemu (16).

Klinička slika pacijenata obuhvaća široki raspon znakova i simptoma te njihovog intenziteta. Kreće se od najblažih oblika s prisutnom vrućicom, osipom i sustavnom upalom bez oštećenja organa sve do teških oblika bolesti sa zahvaćenosti više organskih sustava u kojima je život djeteta ugrožen (133).

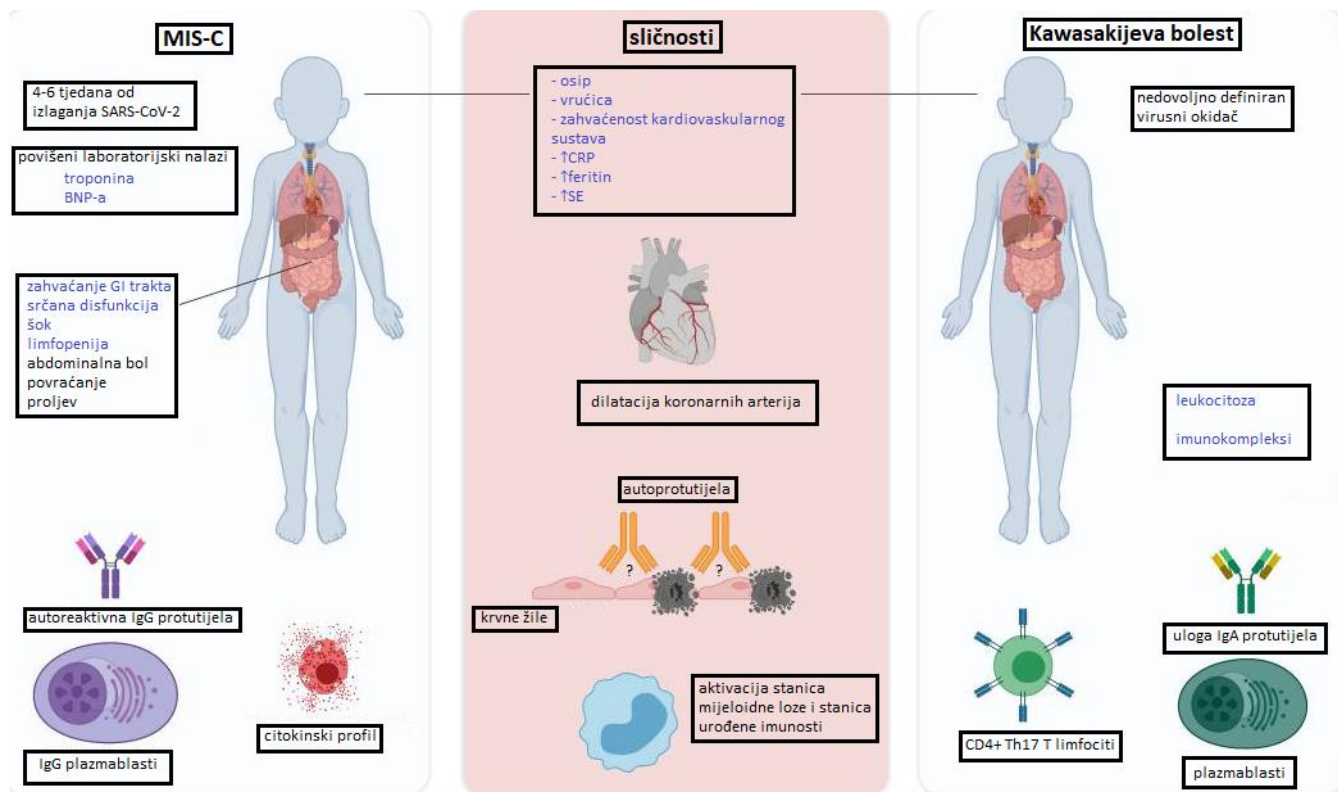
Zahvaćanje srca u MIS-C-u posebno je istaknuto obilježje MIS-C-a. Kardiološke komponente MIS-C-a su disfunkcija lijeve klijetke, dilatacija i aneurizme koronarnih arterija i abnormalnosti električne provodljivosti. Incidencije disfunkcije lijeve klijetke i

zahvaćenosti koronarnih arterija vjerojatno su niže nego što je to bilo opisano u prvim većim istraživanjima o MIS-C-u jer su prvi podaci o slučajevima oboljelih od MIS-C-a bili oni s težim kliničkim slikama (122). Feldstein i suradnici iznose podatke o disfunkciji lijeve klijetke prisutne u 34,2% oboljelih od MIS-C-a, a dilatacija i aneurizme koronarnih arterija prisutna je u 13,4% djece što je nešto niže od prvotnih vrijednosti (122,129). Tijekom obrade pacijenata potrebno je učiniti EKG i UZV srca te ih ponavljati u slučaju pogoršanja stanja. Oporavak funkcije lijeve klijetke unutar par tjedana od razvoja MIS-C-a implicira kako je vjerojatni uzrok njezine disfunkcije teška sustavna upala i akutni stres (79,134). Unatoč toj hipotezi, Matsubara i suradnici prikazali su slučajeve perzistentne promjene u dijastoličkoj funkciji i naprezanju srčanog mišića bez promjene u funkciji lijeve klijetke (135). Kako bi se s većom sigurnošću moglo zaključiti koje su dugoročne posljedice MIS-C-a na kardiovaskularni sustav, potrebno je provesti istraživanje koje će uključiti više referentnih centara u kojima su liječena djeca s MIS-C-om, kao i dugoročno praćenje velike kohorte oboljelih od MIS-C-a (15,16,79,126). Djeca koja su oboljela od teškog akutnog COVID-19 i kasnije razvila MIS-C imala su značajnije zahvaćen dišni sustav sindromom od onih koji su bili izloženi SARS-CoV-2 bez simptoma (83).

DeBiasi i suradnici navode kako je srce najviše zahvaćen organ u težoj kliničkoj slici MIS-C-a, a srčane manifestacije sindroma, dakle valvularna regurgitacija i sistolička disfunkcija miokarda disproporcionalno su češće u teško bolesnih pacijenata, nego što je slučaj srčanih manifestacija u lakšim slučajevima MIS-C-a (18).

MIS-C klinički je sličan drugim hiperinflamatornim stanjima, a čak 40% djece s MIS-C-om ima kriterije za dijagnozu Kawasakijske bolesti (129). Aneurizme koronarnih arterija manje su nego one u Kawasakijskoj bolesti (10,136), a zbog manjeg porasta promjera i relativno brzog vraćanja u normalu, pretpostavlja se kako je njihov uzrok zapravo vazodilatacija uzrokovana hiperinflamatornim stanjem MIS-C-a, a ne uništavanje endotela krvožilja kao kod Kawasakijske bolesti (137). Disfunkcije lijeve klijetke i šok tri su puta češći kod MIS-C-a nego što je slučaj u Kawasakijskoj bolesti (7,138). Aneurizme koronarnih arterija dvostruko su češće u Kawasakijskoj bolesti nego u MIS-C-a (126,133,139). Iako su u literaturi opisani gastroenterološki i neurološki simptomi Kawasakijske bolesti, oni su znatno češće opisani u pacijenata s MIS-C-om

(125,128,131). Djeca s MIS-C-om imaju izraženiju trombocitopeniju i limfopeniju, značajnije višu koncentraciju CRP-a u usporedbi s oboljelima od Kawasakijske bolesti (4,6). Slika 3 uspoređuje MIS-C i Kawasakijsku bolest.



Slika 3 – Usporedba MIS-C-a i Kawasakijske bolesti, zajednička obilježja označena su plavo. Preuzeto i prilagođeno iz referencije (140).

## Liječenje

Predloženi algoritam liječenja MIS-C-a radne skupine ACR-a različit je za hospitalizirane pacijente koji su razvili šok ili zatajenje organa. Tako predlažu da djeca bez šoka ili zatajenja organa budu u prvoj liniji terapije liječena IVIG-om jednom dozom od 2 g/kg idealne tjelesne mase. U slučaju kada MIS-C zahvaća srce IVIG se daje u manjim dozama, odnosno 1 g/kg idealne tjelesne mase dnevno tijekom dva dana. Razlog tog pristupa je smanjivanje preopterećenja srca povećanim volumenom krvi pri infuziji IVIG-a (142). U slučaju perzistentne vrućice i odsustva poboljšanja simptoma djetetu se u terapiju dodaje metilprednizolon u dozi od 1-2 g/kg/dan intravenskim putem. Osim metilprednizolona u obzir dolaze drugi glukokortikoidi u ekvivalentnim dozama. Ako je dijete dugo na glukokortikoidnoj terapiji ili je ista kontraindicirana, tada se oni ukidaju, a u terapiju se uključuje anakinra, rekombinantni humani antagonist IL-1 receptora, u visokoj dozi (16,79).

Djeca s težom klinčkom slikom, dakle uz prisutan šok ili zatajenje organa, u prvoj liniji terapije uz jednokratnu infuziju IVIG-a u dozi od 2 g/kg dobivaju i metilprednizolon intravenski u dozi od 1-2g/kg/dan. Naravno, ako je MIS-C zahvatio srce djeteta, IVIG se daje kroz dva dana u dozama od 1 g/kg idealne tjelesne mase (142). Ako je terapija neučinkovita, dijete i dalje febrilno te je zatajenje organa očekivano, doza metilprednizolona povećava se na 10-30 mg/kg/dan ili se primjenjuje drugi glukokortikoid u ekvivalentnoj dozi. Kao i kod blaže bolesnih, anakinra se primjenjuje u visokoj dozi kod pacijenata koji su dugo na terapiji glukokortikoidima ili im je ista kontraindicirana (16,122,126).

Bukulmez i suradnici otkrili su prisutnost endoglinских protutijela kod oboljelih od MIS-C-a i Kawasakijske bolesti. Endoglin je membranski glikoprotein koji je dio kompleksa receptora transformirajućeg čimbenika rasta beta (TGF- $\beta$  od engl. transforming growth factor  $\beta$ ). Potiče proizvodnju izvanstaničnog matriksa koja je bitna u angiogenezi (74). Prisutnost endoglina i protutijela na isti u krvi upućuju na oštećenje endotela krvnih žila i srčanog mišića. Protutijela na dvostruko specifičnu mitogenom aktiviranu protein kinazu (MAP2K2 od engl. dual specificity mitogen-activated protein kinase kinase 2) i



kazein kinazu specifična su za djecu oboljelu od MIS-C-a, a nisu viđena u djece oboljele od COVID-19 ni Kawasakijske bolesti (143). Silmitasertib (CX-4945) je potentan inhibitor ovih kinaza te je predložen kao adjuvantna terapija za oboljele od MIS-C-a (143). Silmitasertib je trenutno u kliničkom ispitivanju za pacijente starije od 18 godina oboljele od COVID-19 (144).

Aneurizme koronarnih arterija u MIS-C-u uspješno su liječene IVIG-om kao kod Kawasakijske bolesti. Promjer zahvaćenih koronarnih arterija vratio se u normalu unutar par tjedana od početka terapije (136,137).

## **Zaključak**

MIS-C hiperinflamatorni je sindrom povezan sa zarazom SARS-CoV-2. To je bolest sa širokim rasponom intenziteta simptoma. Oboljelo dijete može se prezentirati blagim simptomima, a njihov intenzitet raste sve do zahvaćanja više organa kada zahtijeva hospitalizaciju oboljelog djeteta. Rano započinjanje terapije vodi do boljih ishoda. Unatoč ozbiljnosti bolesti mortalitet je nizak, a dugoročna prognoza oboljele djece naizgled je dobra. Češće zahvaća nešto stariju djecu te je njihova klinička slika teža u odnosu na mlađe bolesnike. Nakon oporavka djecu je potrebno dobro pratiti jer se još ne mogu znati dugoročne posljedice MIS-C-a s obzirom na njegovu relativno nedavnu pojavu. Potrebna su daljnja istraživanja koja će obuhvatiti velik broj ispitanika kako bi se MIS-C bolje razumio.

Unatoč patofiziološkim sličnostima autoimunskih bolesti i MIS-C-a, trenutno ne postoje podaci prema kojima djeca s postojećim autoimunskim bolestima imaju veći rizik od razvoja MIS-C-a u odnosu na opću dječju populaciju.

## Zahvale

Zahvaljujem mentorici prof.dr.sc. Mariji Jelušić na odabiru zanimljive teme, usmjeravanju tijekom pisanja diplomskog rada, strpljenju i ispravicima.

Svojoj obitelji zahvaljujem na ljubavi, financijskoj, logističkoj i ostaloj podršci, a posebno Lovri koji me od malih nogu beskompromisno tjera na napredak. Bez vas ne bih bio čovjek kakav jesam.

Zahvaljujem Željku Baotiću, koji je svojom nesebičnom financijskom pomoći olakšao moj studij medicine.

Članovima EMSA-e Zagreb i Bolnice za medvjediće, zahvaljujem što su me naučili kako postići puno toga s malo resursa, kako rješavati naizgled nerješive probleme, kako stvoriti vremena za ono što je bitno, kako raditi u timu neistomišljenika i na svim uspomenama.

Svojim prijateljima, suradnicima i kolegama, a posebno Filipu, zahvaljujem na druženju, savjetima, motivaciji i uspomenama. Nadam se da ćemo se susretati i dalje te vam želim sreću u životu i radu.

Svojoj Ani, zahvaljujem na ljubavi, razumijevanju, motivaciji i potpori koju mi je pružala tijekom zadnjih mjeseci studija. Posebno joj zahvaljujem na lektoriranju diplomskog rada.

## Literatura

1. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H, et al. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *N Engl J Med*. 2020 Mar 5;382(10):929–36.
2. Nakra NA, Blumberg DA, Herrera-Guerra A, Lakshminrusimha S. Multi-System Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Following SARS-CoV-2 Infection: Review of Clinical Presentation, Hypothetical Pathogenesis, and Proposed Management. *Child Basel Switz*. 2020 Jul 1;7(7):69.
3. La Maestra S, Abbondandolo A, De Flora S. Epidemiological trends of COVID-19 epidemic in Italy over March 2020: From 1000 to 100 000 cases. *J Med Virol*. 2020 Oct;92(10):1956–61.
4. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *The Lancet*. 2020 Jun;395(10239):1771–8.
5. Jones VG, Mills M, Suarez D, Hogan CA, Yeh D, Segal JB, et al. COVID-19 and Kawasaki Disease: Novel Virus and Novel Case. *Hosp Pediatr*. 2020 Jun;10(6):537–40.
6. 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 Aug;79(8):999–1006.
7. Holm M, Hartling UB, Schmidt LS, Glenthøj JP, Kruse A, Rytter MH, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children occurred in one of four thousand children with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. *Acta Paediatr*. 2021 Sep;110(9):2581–3.
8. Payne AB, Gilani Z, Godfred-Cato S, Belay ED, Feldstein LR, Patel MM, et al. Incidence of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Among Us Persons Infected with Sars-Cov-2. *JAMA Netw Open*. 2021 Jun 10;4(6):e2116420.
9. Abrams JY, Oster ME, Godfred-Cato SE, Bryant B, Datta SD, Campbell AP, et al. Factors linked to severe outcomes in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the USA: a retrospective surveillance study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021 May;5(5):323–31.
10. McCrindle BW, Harahsheh AS, Handoko R, Raghuveer G, Portman MA, Khoury M, et al. SARS-CoV-2 Variants and Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *N Engl J Med*. 2023 Apr 27;388(17):1624–6.
11. Belay ED, Abrams J, Oster ME, Giovanni J, Pierce T, Meng L, et al. Trends in Geographic and Temporal Distribution of US Children With Multisystem Inflammatory

- Syndrome During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Pediatr.* 2021 Aug 1;175(8):837–45.
12. 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.
  13. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet Lond Engl.* 2020 May 23;395(10237):1607–8.
  14. Lee D, Le Pen J, Yatim A, Dong B, Aquino Y, Ogishi M, et al. Inborn errors of OAS-RNase L in SARS-CoV-2-related multisystem inflammatory syndrome in children. *Science.* 2023 Feb 10;379(6632):eabo3627.
  15. Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, Rosenthal EM, Muse A, Rowlands J, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State. *N Engl J Med.* 2020 Jul 23;383(4):347–58.
  16. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kaforou M, Jones CE, Shah P, et al. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. *JAMA.* 2020 Jul 21;324(3):259.
  17. Study Highlights Prevalence of Comorbid Autoimmune Diseases, T1D in Pediatric Populations [Internet]. [cited 2023 Jun 5]. Available from: <https://www.ajmc.com/view/study-highlights-prevalence-of-comorbid-autoimmune-diseases-t1d-in-pediatric-populations>
  18. DeBiasi RL, Harahsheh AS, Srinivasalu H, Krishnan A, Sharron MP, Parikh K, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome of Children: Subphenotypes, Risk Factors, Biomarkers, Cytokine Profiles, and Viral Sequencing. *J Pediatr.* 2021 Oct;237:125-135.e18.
  19. Rhedin S, Lundholm C, Horne A, Smew AI, Osvald EC, Haddadi A, et al. Risk factors for multisystem inflammatory syndrome in children - A population-based cohort study of over 2 million children. *Lancet Reg Health Eur.* 2022 Aug;19:100443.
  20. Głowińska-Olszewska B, Szablowski M, Panas P, Żoła Dek K, Jamiołkowska-Sztabkowska M, Milewska AJ, et al. Increasing Co-occurrence of Additional Autoimmune Disorders at Diabetes Type 1 Onset Among Children and Adolescents Diagnosed in Years 2010-2018-Single-Center Study. *Front Endocrinol.* 2020;11:476.
  21. Lindberg L, Persson M, Danielsson P, Hagman E, Marcus C. Obesity in childhood, socioeconomic status, and completion of 12 or more school years: a prospective cohort study. *BMJ Open.* 2021 Mar 11;11(3):e040432.
  22. Ramcharan T, Nolan O, Lai CY, Prabhu N, Krishnamurthy R, Richter AG, et al. Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome: Temporally Associated with SARS-

- CoV-2 (PIMS-TS): Cardiac Features, Management and Short-Term Outcomes at a UK Tertiary Paediatric Hospital. *Pediatr Cardiol.* 2020 Oct;41(7):1391–401.
23. Belkaibech S, Potter BJ, Kang H, Lee GE, Bilodeau-Bertrand M, Auger N. Maternal Autoimmune Disorders and Risk of Kawasaki Disease in Offspring. *J Pediatr.* 2020 Jul;222:240-243.e1.
  24. Soyak Aytakin E, Sahiner UM, Tuten Dal S, Unsal H, Hakverdi O, Oguz B, et al. Obesity is a risk factor for decrease in lung function after COVID-19 infection in children with asthma. *Pediatr Pulmonol.* 2022 Jul;57(7):1668–76.
  25. Santos MO, Gonçalves LC, Silva PAN, Moreira ALE, Ito CRM, Peixoto FAO, et al. Multisystem inflammatory syndrome (MIS-C): a systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, treatment, and outcomes. *J Pediatr (Rio J).* 2022;98(4):338–49.
  26. Hoste L, Van Paemel R, Haerynck F. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: a systematic review. *Eur J Pediatr.* 2021 Jul;180(7):2019–34.
  27. Bailey LC, Razzaghi H, Burrows EK, Bunnell HT, Camacho PEF, Christakis DA, et al. Assessment of 135 794 Pediatric Patients Tested for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Across the United States. *JAMA Pediatr.* 2021 Feb 1;175(2):176–84.
  28. Libman IM, Pietropaolo M, Arslanian SA, LaPorte RE, Becker DJ. Evidence for Heterogeneous Pathogenesis of Insulin-Treated Diabetes in Black and White Children. *Diabetes Care.* 2003 Oct 1;26(10):2876–82.
  29. Arslanian SA. Metabolic differences between Caucasian and African-American children and the relationship to type 2 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab JPEM.* 2002 Apr;15 Suppl 1:509–17.
  30. Tsigalou C, Vallianou N, Dalamaga M. Autoantibody Production in Obesity: Is There Evidence for a Link Between Obesity and Autoimmunity? *Curr Obes Rep.* 2020 Sep;9(3):245–54.
  31. Perl A. Mechanisms of viral pathogenesis in rheumatic disease. *Ann Rheum Dis.* 1999 Aug 1;58(8):454–61.
  32. Antiviral Immunity - an overview | ScienceDirect Topics [Internet]. [cited 2023 Jun 8]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/topics/immunology-and-microbiology/antiviral-immunity>
  33. Oldstone MB. Molecular mimicry and autoimmune disease. *Cell.* 1987 Sep 11;50(6):819–20.

34. Immune cell signaling aberrations in human lupus | SpringerLink [Internet]. [cited 2023 Jun 8]. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF02786511>
35. Bhat P, Leggatt G, Waterhouse N, Frazer IH. Interferon- $\gamma$  derived from cytotoxic lymphocytes directly enhances their motility and cytotoxicity. *Cell Death Dis.* 2017 Jun 1;8(6):e2836–e2836.
36. Yeo WS, Ng QX. Distinguishing between typical Kawasaki disease and multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with SARS-CoV-2. *Med Hypotheses.* 2020 Nov;144:110263.
37. Schmidt-Wolf I, Dejbakhsh-Jones S, Ginzton N, Greenberg P, Strober S. T-cell subsets and suppressor cells in human bone marrow. *Blood.* 1992 Dec 15;80(12):3242–50.
38. Eslami N, Aghbash PS, Shamekh A, Entezari-Maleki T, Nahand JS, Sales AJ, et al. SARS-CoV-2: Receptor and Co-receptor Tropism Probability. *Curr Microbiol.* 2022 May;79(5):133.
39. Munster VJ, Koopmans M, Van Doremalen N, Van Riel D, De Wit E. A Novel Coronavirus Emerging in China — Key Questions for Impact Assessment. *N Engl J Med.* 2020 Feb 20;382(8):692–4.
40. Coronavirus disease (COVID-19): Vaccines [Internet]. [cited 2023 Jun 9]. Available from: [https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-\(covid-19\)-vaccines](https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-(covid-19)-vaccines)
41. EMA. Comirnaty [Internet]. European Medicines Agency. 2020 [cited 2023 Jun 9]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/comirnaty>
42. EMA. Spikevax (previously COVID-19 Vaccine Moderna) [Internet]. European Medicines Agency. 2021 [cited 2023 Jun 9]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/spikevax>
43. COVID-19: Vaccines - UpToDate [Internet]. [cited 2023 Jun 13]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-vaccines>
44. Levy M, Recher M, Hubert H, Javouhey E, Fléchelles O, Leteurtre S, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children by COVID-19 Vaccination Status of Adolescents in France. *JAMA.* 2022 Jan 18;327(3):281.
45. Forrester JV, Mölzer C, Kuffova L. Immune Privilege Furnishes a Niche for Latent Infection. *Front Ophthalmol.* 2022 Mar 8;2:869046.
46. Vella LA, Rowley AH. Current Insights Into the Pathophysiology of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Curr Pediatr Rep.* 2021 Dec;9(4):83–92.

47. Tau G, Rothman P. Biologic functions of the IFN-gamma receptors. *Allergy*. 1999 Dec;54(12):1233–51.
48. Schoenborn JR, Wilson CB. Regulation of Interferon- $\gamma$  During Innate and Adaptive Immune Responses. In: *Advances in Immunology* [Internet]. Elsevier; 2007 [cited 2023 Jun 11]. p. 41–101. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0065277607960022>
49. Plataniias LC. Mechanisms of type-I- and type-II-interferon-mediated signalling. *Nat Rev Immunol*. 2005 May 1;5(5):375–86.
50. Bradley J. TNF-mediated inflammatory disease. *J Pathol*. 2008 Jan;214(2):149–60.
51. Jiang Y, Yu M, Hu X, Han L, Yang K, Ba H, et al. STAT1 mediates transmembrane TNF-alpha-induced formation of death-inducing signaling complex and apoptotic signaling via TNFR1. *Cell Death Differ*. 2017 Apr;24(4):660–71.
52. Pasparakis M, Vandenabeele P. Necroptosis and its role in inflammation. *Nature*. 2015 Jan 15;517(7534):311–20.
53. Haas TL, Emmerich CH, Gerlach B, Schmukle AC, Cordier SM, Rieser E, et al. Recruitment of the Linear Ubiquitin Chain Assembly Complex Stabilizes the TNF-R1 Signaling Complex and Is Required for TNF-Mediated Gene Induction. *Mol Cell*. 2009 Dec;36(5):831–44.
54. Nirmala JG, Lopus M. Cell death mechanisms in eukaryotes. *Cell Biol Toxicol*. 2020 Apr;36(2):145–64.
55. Berghe TV, Linkermann A, Jouan-Lanhouet S, Walczak H, Vandenabeele P. Regulated necrosis: the expanding network of non-apoptotic cell death pathways. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2014 Feb;15(2):135–47.
56. Probert L. TNF and its receptors in the CNS: The essential, the desirable and the deleterious effects. *Neuroscience*. 2015 Aug;302:2–22.
57. Jang D in, Lee AH, Shin HY, Song HR, Park JH, Kang TB, et al. The Role of Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- $\alpha$ ) in Autoimmune Disease and Current TNF- $\alpha$  Inhibitors in Therapeutics. *Int J Mol Sci*. 2021 Mar 8;22(5):2719.
58. Guo Q, Wang Y, Xu D, Nossent J, Pavlos NJ, Xu J. Rheumatoid arthritis: pathological mechanisms and modern pharmacologic therapies. *Bone Res*. 2018 Apr 27;6(1):15.
59. Said EA, Dupuy FP, Trautmann L, Zhang Y, Shi Y, El-Far M, et al. Programmed death-1–induced interleukin-10 production by monocytes impairs CD4+ T cell activation during HIV infection. *Nat Med*. 2010 Apr;16(4):452–9.



60. Mosser DM, Zhang X. Interleukin-10: new perspectives on an old cytokine. *Immunol Rev.* 2008 Dec;226(1):205–18.
61. De Waal Malefyt R, Abrams J, Bennett B, Figdor CG, De Vries JE. Interleukin 10(IL-10) inhibits cytokine synthesis by human monocytes: an autoregulatory role of IL-10 produced by monocytes. *J Exp Med.* 1991 Nov 1;174(5):1209–20.
62. De Waal Malefyt R, Haanen J, Spits H, Roncarolo MG, Te Velde A, Figdor C, et al. Interleukin 10 (IL-10) and viral IL-10 strongly reduce antigen-specific human T cell proliferation by diminishing the antigen-presenting capacity of monocytes via downregulation of class II major histocompatibility complex expression. *J Exp Med.* 1991 Oct 1;174(4):915–24.
63. Nakahara J, Maeda M, Aiso S, Suzuki N. Current Concepts in Multiple Sclerosis: Autoimmunity Versus Oligodendroglipathy. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2012 Feb;42(1):26–34.
64. Ostrowski K, Rohde T, Asp S, Schjerling P, Pedersen BK. Pro- and anti-inflammatory cytokine balance in strenuous exercise in humans. *J Physiol.* 1999 Feb;515(1):287–91.
65. Saroz Y, Kho DT, Glass M, Graham ES, Grimsey NL. Cannabinoid Receptor 2 (CB<sub>2</sub>) Signals via G $\alpha$ -s and Induces IL-6 and IL-10 Cytokine Secretion in Human Primary Leukocytes. *ACS Pharmacol Transl Sci.* 2019 Dec 13;2(6):414–28.
66. Carter MJ, Fish M, Jennings A, Doores KJ, Wellman P, Seow J, et al. Peripheral immunophenotypes in children with multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 infection. *Nat Med.* 2020 Nov;26(11):1701–7.
67. Contassot E, Beer H, French L. Interleukin-1, inflammasomes, autoinflammation and the skin. *Swiss Med Wkly [Internet].* 2012 May 31 [cited 2023 Jun 13]; Available from: <https://smw.ch/index.php/smw/article/view/1495>
68. Weber A, Wasiliew P, Kracht M. Interleukin-1 (IL-1) Pathway. *Sci Signal [Internet].* 2010 Jan 19 [cited 2023 Jun 13];3(105). Available from: <https://www.science.org/doi/10.1126/scisignal.3105cm1>
69. Imai T, Hieshima K, Haskell C, Baba M, Nagira M, Nishimura M, et al. Identification and Molecular Characterization of Fractalkine Receptor CX3CR1, which Mediates Both Leukocyte Migration and Adhesion. *Cell.* 1997 Nov;91(4):521–30.
70. Mudd JC, Panigrahi S, Kyi B, Moon SH, Manion MM, Younes SA, et al. Inflammatory Function of CX3CR1<sup>+</sup> CD8<sup>+</sup> T Cells in Treated HIV Infection Is Modulated by Platelet Interactions. *J Infect Dis.* 2016 Dec 15;214(12):1808–16.
71. Gerlach C, Moseman EA, Loughhead SM, Alvarez D, Zwijnenburg AJ, Waanders L, et al. The Chemokine Receptor CX3CR1 Defines Three Antigen-Experienced CD8

- T Cell Subsets with Distinct Roles in Immune Surveillance and Homeostasis. *Immunity*. 2016 Dec;45(6):1270–84.
72. Jones BA, Beamer M, Ahmed S. Fractalkine/CX3CL1: A Potential New Target for Inflammatory Diseases. *Mol Interv*. 2010 Oct 1;10(5):263–70.
73. Laing AG, Lorenc A, Del Molino Del Barrio I, Das A, Fish M, Monin L, et al. A consensus Covid-19 immune signature combines immuno-protection with discrete sepsis-like traits associated with poor prognosis [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2020 Jun [cited 2023 Jun 13]. Available from: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.06.08.20125112>
74. Bukulmez H. Current Understanding of Multisystem Inflammatory Syndrome (MIS-C) Following COVID-19 and Its Distinction from Kawasaki Disease. *Curr Rheumatol Rep*. 2021 Aug;23(8):58.
75. Smatti MK, Al Thani AA, Yassine HM. Viral-Induced Enhanced Disease Illness. *Front Microbiol*. 2018 Dec 5;9:2991.
76. Taylor A, Foo SS, Bruzzone R, Vu Dinh L, King NJC, Mahalingam S. Fc receptors in antibody-dependent enhancement of viral infections. *Immunol Rev*. 2015 Nov;268(1):340–64.
77. Takada A, Ebihara H, Feldmann H, Geisbert TW, Kawaoka Y. Epitopes Required for Antibody-Dependent Enhancement of Ebola Virus Infection. *J Infect Dis*. 2007 Nov 15;196(s2):S347–56.
78. Lamers MM, Beumer J, Van Der Vaart J, Knoops K, Puschhof J, Breugem TI, et al. SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. *Science*. 2020 Jul 3;369(6499):50–4.
79. Belhadjer Z, Méot M, Bajolle F, Khraiche D, Legendre A, Abakka S, et al. Acute Heart Failure in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in the Context of Global SARS-CoV-2 Pandemic. *Circulation*. 2020 Aug 4;142(5):429–36.
80. Daffis S, Szretter KJ, Schriewer J, Li J, Youn S, Errett J, et al. 2'-O methylation of the viral mRNA cap evades host restriction by IFIT family members. *Nature*. 2010 Nov;468(7322):452–6.
81. Park A, Iwasaki A. Type I and Type III Interferons – Induction, Signaling, Evasion, and Application to Combat COVID-19. *Cell Host Microbe*. 2020 Jun;27(6):870–8.
82. Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu WC, Uhl S, Hoagland D, Møller R, et al. Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19. *Cell*. 2020 May;181(5):1036-1045.e9.

83. Rowley AH. Understanding SARS-CoV-2-related multisystem inflammatory syndrome in children. *Nat Rev Immunol*. 2020 Aug;20(8):453–4.
84. Ali MAM, Spinler SA. COVID-19 and thrombosis: From bench to bedside. *Trends Cardiovasc Med*. 2021 Apr;31(3):143–60.
85. Diorio C, McNerney KO, Lambert M, Paessler M, Anderson EM, Henrickson SE, et al. Evidence of thrombotic microangiopathy in children with SARS-CoV-2 across the spectrum of clinical presentations. *Blood Adv*. 2020 Dec 8;4(23):6051–63.
86. Diorio C, Henrickson SE, Vella LA, McNerney KO, Chase J, Burudpakdee C, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children and COVID-19 are distinct presentations of SARS–CoV-2. *J Clin Invest*. 2020 Oct 5;130(11):5967–75.
87. Wall SA, Zhao Q, Yearsley M, Blower L, Agyeman A, Ranganathan P, et al. Complement-mediated thrombotic microangiopathy as a link between endothelial damage and steroid-refractory GVHD. *Blood Adv*. 2018 Oct 23;2(20):2619–28.
88. Ankola AA, Bradford VR, Newburger JW, Emani S, Dionne A, Friedman K, et al. Coagulation profiles and viscoelastic testing in multisystem inflammatory syndrome in children. *Pediatr Blood Cancer*. 2021 Dec;68(12):e29355.
89. Morparia K, Spinella PC, McQueen D, Kalyanaraman M, Bergel M, Lin J, et al. Thromboelastography profiles in critically ill children with multisystem inflammatory syndrome. *Pediatr Blood Cancer* [Internet]. 2022 May [cited 2023 Jun 14];69(5). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/psc.29426>
90. Schlievert PM. Role of Superantigens in Human Disease. *J Infect Dis*. 1993 May 1;167(5):997–1002.
91. Kum WW, Laupland KB, Chow AW. Defining a novel domain of staphylococcal toxic shock syndrome toxin-1 critical for major histocompatibility complex class II binding, superantigenic activity, and lethality. *Can J Microbiol*. 2000 Feb 1;46(2):171–9.
92. McCormick JK, Yarwood JM, Schlievert PM. Toxic Shock Syndrome and Bacterial Superantigens: An Update. *Annu Rev Microbiol*. 2001 Oct;55(1):77–104.
93. Kouo T, Chaisawangwong W. SARS-CoV-2 as a superantigen in multisystem inflammatory syndrome in children. *J Clin Invest*. 2021 May 17;131(10):e149327.
94. Filippatos F, Tatsi EB, Michos A. Immunology of Multisystem Inflammatory Syndrome after COVID-19 in Children: A Review of the Current Evidence. *Int J Mol Sci*. 2023 Mar 16;24(6):5711.
95. Cheng MH, Zhang S, Porritt RA, Noval Rivas M, Paschold L, Willscher E, et al. Superantigenic character of an insert unique to SARS-CoV-2 spike supported by

- skewed TCR repertoire in patients with hyperinflammation. *Proc Natl Acad Sci.* 2020 Oct 13;117(41):25254–62.
96. Noval Rivas M, Porritt RA, Cheng MH, Bahar I, Arditi M. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children and Long COVID: The SARS-CoV-2 Viral Superantigen Hypothesis. *Front Immunol.* 2022 Jul 7;13:941009.
  97. Davidson A, Diamond B. Autoimmune Diseases. Mackay IR, Rosen FS, editors. *N Engl J Med.* 2001 Aug 2;345(5):340–50.
  98. Slight-Webb S, Bourn RL, Holers VM, James JA. Shared and unique immune alterations in pre-clinical autoimmunity. *Curr Opin Immunol.* 2019 Dec;61:60–8.
  99. Ludwig RJ, Vanhoorelbeke K, Leyboldt F, Kaya Z, Bieber K, McLachlan SM, et al. Mechanisms of Autoantibody-Induced Pathology. *Front Immunol.* 2017 May 31;8:603.
  100. Pisetsky DS. Pathogenesis of autoimmune disease. *Nat Rev Nephrol* [Internet]. 2023 May 10 [cited 2023 Jun 15]; Available from: <https://www.nature.com/articles/s41581-023-00720-1>
  101. Zykova SN, Tveita AA, Rekvig OP. Renal Dnase1 Enzyme Activity and Protein Expression Is Selectively Shut Down in Murine and Human Membranoproliferative Lupus Nephritis. Bobé P, editor. *PLoS ONE.* 2010 Aug 10;5(8):e12096.
  102. Hogquist KA, Baldwin TA, Jameson SC. Central tolerance: learning self-control in the thymus. *Nat Rev Immunol.* 2005 Oct 1;5(10):772–82.
  103. Nemazee D. Mechanisms of central tolerance for B cells. *Nat Rev Immunol.* 2017 May;17(5):281–94.
  104. Takaba H, Takayanagi H. The Mechanisms of T Cell Selection in the Thymus. *Trends Immunol.* 2017 Nov;38(11):805–16.
  105. Anderson MS, Su MA. AIRE expands: new roles in immune tolerance and beyond. *Nat Rev Immunol.* 2016 Apr;16(4):247–58.
  106. Moreland LW, editor. B cell tolerance. In: *Rheumatology and Immunology Therapy* [Internet]. Berlin/Heidelberg: Springer-Verlag; 2004 [cited 2023 Jun 16]. p. 147–147. Available from: [http://link.springer.com/10.1007/3-540-29662-X\\_402](http://link.springer.com/10.1007/3-540-29662-X_402)
  107. Meffre E, O'Connor KC. Impaired B-cell tolerance checkpoints promote the development of autoimmune diseases and pathogenic autoantibodies. *Immunol Rev.* 2019 Nov;292(1):90–101.
  108. Rawlings DJ, Metzler G, Wray-Dutra M, Jackson SW. Altered B cell signalling in autoimmunity. *Nat Rev Immunol.* 2017 Jul;17(7):421–36.

109. Mintz MA, Cyster JG. T follicular helper cells in germinal center B cell selection and lymphomagenesis. *Immunol Rev.* 2020 Jul;296(1):48–61.
110. Jamaly S, Rakaee M, Abdi R, Tsokos GC, Fenton KA. Interplay of immune and kidney resident cells in the formation of tertiary lymphoid structures in lupus nephritis. *Autoimmun Rev.* 2021 Dec;20(12):102980.
111. Goris A, Liston A. The Immunogenetic Architecture of Autoimmune Disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2012 Mar 1;4(3):a007260–a007260.
112. Omarjee O, Picard C, Frachette C, Moreews M, Rieux-Laucat F, Soulas-Sprauel P, et al. Monogenic lupus: Dissecting heterogeneity. *Autoimmun Rev.* 2019 Oct;18(10):102361.
113. Miller AL, Bessho S, Grando K, Tükel Ç. Microbiome or Infections: Amyloid-Containing Biofilms as a Trigger for Complex Human Diseases. *Front Immunol.* 2021 Feb 26;12:638867.
114. Ogunrinde E, Zhou Z, Luo Z, Alekseyenko A, Li Q, Macedo D, et al. A Link Between Plasma Microbial Translocation, Microbiome, and Autoantibody Development in First-Degree Relatives of Systemic Lupus Erythematosus Patients. *Arthritis Rheumatol.* 2019 Nov;71(11):1858–68.
115. Tiniakou E, Christopher-Stine L. Immune-mediated necrotizing myopathy associated with statins: history and recent developments. *Curr Opin Rheumatol.* 2017 Nov;29(6):604–11.
116. Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, Källberg H, Bengtsson C, Grunewald J, et al. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: Smoking may trigger HLA–DR (shared epitope)–restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheum.* 2006 Jan;54(1):38–46.
117. Hahn J, Cook NR, Alexander EK, Friedman S, Walter J, Bubes V, et al. Vitamin D and marine omega 3 fatty acid supplementation and incident autoimmune disease: VITAL randomized controlled trial. *BMJ.* 2022 Jan 26;e066452.
118. Yuksel S, Demirkan NC, Comut E, Yilmaz M, Gurses D. Histopathological and Clinical Analysis of Skin Rashes in Children With Multisystem Inflammatory Syndrome Associated With COVID-19. *Am J Dermatopathol.* 2022 Mar;44(3):183–9.
119. Estrada-Luna D, Carreón-Torres E, González-Reyes S, Martínez-Salazar MF, Ortiz-Rodríguez MA, Ramírez-Moreno E, et al. Nutraceuticals for Complementary Treatment of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: A Perspective from Their Use in COVID-19. *Life.* 2022 Oct 20;12(10):1652.
120. Vogel TP, Top KA, Karatzios C, Hilmers DC, Tapia LI, Mocerri P, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children and adults (MIS-C/A): Case definition

& guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine*. 2021 May;39(22):3037–49.

121. Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS) - guidance for clinicians | RCPCH [Internet]. [cited 2023 Jun 17]. Available from: <https://www.rcpch.ac.uk/resources/paediatric-multisystem-inflammatory-syndrome-temporally-associated-covid-19-pims-guidance>
122. Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, Gorelik M, Lapidus SK, Bassiri H, et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS–CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 3. *Arthritis Rheumatol* [Internet]. 2022 Apr [cited 2023 Jun 17];74(4). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.42062>
123. Fernandes DM, Oliveira CR, Guerguis S, Eisenberg R, Choi J, Kim M, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Clinical Syndromes and Predictors of Disease Severity in Hospitalized Children and Youth. *J Pediatr*. 2021 Mar;230:23-31.e10.
124. Domínguez-Rodríguez S, Villaverde S, Sanz-Santaeufemia FJ, Grasa C, Soriano-Arandes A, Saavedra-Lozano J, et al. A Bayesian Model to Predict COVID-19 Severity in Children. *Pediatr Infect Dis J*. 2021 Aug;40(8):e287–93.
125. COVID-19: Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) clinical features, evaluation, and diagnosis - UpToDate [Internet]. [cited 2023 Jun 10]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-mis-c-clinical-features-evaluation-and-diagnosis>
126. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N Engl J Med*. 2020 Jul 23;383(4):334–46.
127. Carlin RF, Fischer AM, Pitkowsky Z, Abel D, Sewell TB, Landau EG, et al. Discriminating Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Requiring Treatment from Common Febrile Conditions in Outpatient Settings. *J Pediatr*. 2021 Feb;229:26-32.e2.
128. Tullie L, Ford K, Bisharat M, Watson T, Thakkar H, Mullassery D, et al. Gastrointestinal features in children with COVID-19: an observation of varied presentation in eight children. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020 Jul;4(7):e19–20.
129. Feldstein LR, Tenforde MW, Friedman KG, Newhams M, Rose EB, Dapul H, et al. Characteristics and Outcomes of US Children and Adolescents With Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Compared With Severe Acute COVID-19. *JAMA*. 2021 Mar 16;325(11):1074–87.

130. Dionne A, Mah DY, Son MBF, Lee PY, Henderson L, Baker AL, et al. Atrioventricular Block in Children With Multisystem Inflammatory Syndrome. *Pediatrics*. 2020 Nov 1;146(5):e2020009704.
131. Abdel-Mannan O, Eyre M, Löbel U, Bamford A, Eltze C, Hameed B, et al. Neurologic and Radiographic Findings Associated With COVID-19 Infection in Children. *JAMA Neurol*. 2020 Nov 1;77(11):1440.
132. LaRovere KL, Riggs BJ, Poussaint TY, Young CC, Newhams MM, Maamari M, et al. Neurologic Involvement in Children and Adolescents Hospitalized in the United States for COVID-19 or Multisystem Inflammatory Syndrome. *JAMA Neurol*. 2021 May 1;78(5):536.
133. Abrams JY, Godfred-Cato SE, Oster ME, Chow EJ, Koumans EH, Bryant B, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2: A Systematic Review. *J Pediatr*. 2020 Nov;226:45-54.e1.
134. Theocharis P, Wong J, Pushparajah K, Mathur SK, Simpson JM, Pascall E, et al. Multimodality cardiac evaluation in children and young adults with multisystem inflammation associated with COVID-19. *Eur Heart J - Cardiovasc Imaging*. 2021 Jul 20;22(8):896–903.
135. Matsubara D, Kauffman HL, Wang Y, Calderon-Anyosa R, Nadaraj S, Elias MD, et al. Echocardiographic Findings in Pediatric Multisystem Inflammatory Syndrome Associated With COVID-19 in the United States. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Oct;76(17):1947–61.
136. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M, et al. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. *Circulation [Internet]*. 2017 Apr 25 [cited 2023 Jun 18];135(17). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000484>
137. Shulman ST, Rowley AH. Kawasaki disease: insights into pathogenesis and approaches to treatment. *Nat Rev Rheumatol*. 2015 Aug;11(8):475–82.
138. Kanegaye JT, Wilder MS, Molkara D, Frazer JR, Pancheri J, Tremoulet AH, et al. Recognition of a Kawasaki Disease Shock Syndrome. *Pediatrics*. 2009 May 1;123(5):e783–9.
139. Newburger JW, Takahashi M, Burns JC, Beiser AS, Chung KJ, Duffy CE, et al. The Treatment of Kawasaki Syndrome with Intravenous Gamma Globulin. *N Engl J Med*. 1986 Aug 7;315(6):341–7.
140. Sancho-Shimizu V, Brodin P, Cobat A, Biggs CM, Toubiana J, Lucas CL, et al. SARS-CoV-2-related MIS-C: A key to the viral and genetic causes of Kawasaki disease? *J Exp Med*. 2021 Jun 7;218(6):e20210446.

141. Rose NR, Bona C. Defining criteria for autoimmune diseases (Witebsky's postulates revisited). *Immunol Today*. 1993 Sep;14(9):426–30.
142. Belhadjer Z, Auriau 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 Dec 8;142(23):2282–4.
143. 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 Nov;183(4):968-981.e7.
144. University of Arizona. Phase II, Randomized, Investigator Initiated Trial to Evaluate Safety and to Explore Clinical Benefit of Silmitasertib (CX-4945) in Patients With Severe Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); 2023 May [cited 2023 Jun 14]. Report No.: NCT04668209. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04668209>



## Životopis

Rođen sam 10. listopada 1997. godine u Zagrebu, u kojem sam uspješno završio osnovnu školu te XV. gimnaziju (MIOC). Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisujem 2016. godine. Sljedeće se godine uključujem u rad Europske medicinske studentske asocijacije Zagreb (EMSA Zagreb) i Studentske sekcije Hrvatskog liječničkog zbora, podružnice Zagreb čiji sam aktivni član do kraja fakulteta. Tijekom godina aktivno sudjelujem u organizaciji EMSA-inih projekata: „Zagreb International Medical Summit,, (ZIMS), „Emergency Medicine Summer School“ (EMSS) te „Bolnica za medvjediće“ čiji sam voditelj od 2019. godine. Zadnje dvije godine fakulteta obavljam studentski posao u Hrvatskom liječničkom zboru. Na „Natjecanju u kliničkim vještinama“ (CSE - Clinical Skills Event) u organizaciji udruge CPSA studenata Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta u svibnju 2023. godine sa svojom ekipom osvajam treće mjesto. U slobodno vrijeme bavim se powerliftingom, a natjecateljski sam debitirao u Bjelovaru u lipnju 2023. godine. Tečno se služim engleskim jezikom u govoru i pismu.