الجمهورية العربية السورية
جامعة دمشق
**كلية الطب البشري**
**قسم الأطفال**

# دراسة نسبة انتشار فيروس كورونا المستجد COVID-19 عند الأطفال باستخدام اختبار الأضداد

**رسالة مقدمة لنيل درجة الماجستير في الأمراض المعدية عند الأطفال**

**إعداد**

**كنان محمد موعد**

**إشراف**

**م.د غروب الخيّر**

**2023 م**

# الشكر والإهداء

إلى أساتذتي في مشفى الأطفال الذين لم يبخلوا يوماً علينا بأي معلومة أو نصيحة، وعاملونا كأبناءٍ لهم، نعجز عن شكركم...

إلى زوجتي الغالية رفيقة الدرب في كل يوم، وفي رحلة مشفى الأطفال الجميلة التي لولاك لم أكن لأكملها إلى النهاية، أحبك إلى الأبد...

إلى أبي وأمي أصحاب الفضل منذ بداية العمر وحتى النهاية، وأصحاب الفضل في دخولي كلية الطب و تشجيعي لإكمالها، لن أنسى فضلكم عليّ...

إلى أختي الغالية الوحيدة، صديقة الطفولة التي عوضتني عن كل شي، أتمنى لكِ التوفيق دوماً...

إلى ابني الحبيب الذي أضاء حياتنا بضحكاته، كنت لنا أجمل هديّة حلمنا بها...

إلى أصدقائي جميعاً، وأخص إخوتي الثلاثة حسن وعلي وجهاد الذين ابتعدوا عني و لكنهم ما زالوا في القلب...

وإلى كل من علمني حرفاً طوال مشوار دراستي، أساتذتي لكم كل الحب...

إليكم جميعاً، سوف نبقى هنا كي يزول الألم...

نوقشت هذه الرسالة وأجيزت بتاريخ 5 \ 2 \ 2023 م

**لجنة الحكم وتوقيعات لجنة المناقشة**

## Approval

**السيد الأستاذ الدكتور عميد كلية الطب البشري في جامعة دمشق**

بعد الاطلاع على النسخة المُعدّلة المُقدّمة من قبل طالب الدراسات العليا: كنان محمد موعد تبين أنّه تم التقيد بكافة الملاحظات وتم إجراء كافة التصويبات المطلوبة:

**أعضاء لجنة الحكم:**

**الدكتورة غروب الخيّر: المُدرّسة الدكتورة في قسم طب الأطفال، كلية الطب البشري، جامعة دمشق – مشرفاً.**

**الاسم: م.د. غروب الخيّر**

**الدكتور عصام أنجق: الأستاذ الدكتور في قسم طب الأطفال، كلية الطب البشري، جامعة دمشق – عضواً.**

**الاسم: أ.د. عصام أنجق**

**الدكتور أيمن البلخي: الأستاذ الدكتور في قسم طب الأطفال، كلية الطب البشري، جامعة دمشق – عضواً.**

**الاسم: أ.د. أيمن البلخي**

# فهرس المحتويات Table of Contents


| القسم | الصفحة |
|---|---|
| الملخّص | 8 |
| **الجزء التمهيدي:** | 10 |
| 1-المقدمة | 10 |
| 2-المشكلة البحثية | 10 |
| 3-التساؤلات | 11 |
| 4-هدف البحث | 11 |
| 5-أهمية البحث | 11 |
| 6-حدود البحث | 12 |
| 7-مناهج البحث وأدواته | 12 |
| 8-الدراسات المرجعيّة | 13 |
| 9-مكونات البحث | 13 |
| **الجزء الأول: القسم النظري** | 15 |
| الفصل الأول: فيروس كورونا المستجد عند الأطفال | 15 |
| 1-1-المقدمة | 15 |
| 1-2-وبائيّات COVID-19 عند الأطفال | 15 |
| 1-2-1-التوزع حسب العمر | 15 |
| 1-2-2-طريقة إصابة الأطفال | 16 |
| 1-2-3-نقل الأطفال للمرض ضمن المنزل | 16 |
| 1-2-4-النقل ضمن دور الحضانة والمدارس | 16 |
| 1-2-5-النقل عن طريق الأطفال اللاعرضيين | 16 |
| 1-3-التظاهرات السريريّة | 17 |
| 1-4-لمحة عن التشخيص المخبري | 18 |
| الفصل الثاني: داء كاوزاكي ومتلازمة MIS-C وارتباطهما بـ COVID-19 | 20 |
| 2-1-المقدمة | 20 |
| 2-2-معايير تشخيص المتلازمة الالتهابية عديدة الأجهزة عند الأطفال MIS-C | 22 |
| 2-3-وبائيات MIS-C | 22 |
| 2-4-الفيزيولوجيا المرضية | 23 |
| 2-5-التظاهرات السريرية | 24 |

| | |
|---|---|
| 2-5-1-الأعراض | 24 |
| 2-5-2-الموجودات السريرية | 25 |
| 2-6-الموجودات المخبرية | 26 |
| 2-7-الموجودات الشعاعية | 28 |
| 2-7-1-إيكو القلب | 28 |
| 2-7-2-الصورة البسيطة للصدر | 28 |
| 2-7-3-الطبقي المحوري للصدر | 28 |
| 2-7-4-تصوير البطن | 28 |
| 2-8-تقييم ومتابعة الحالات | 28 |
| 2-8-1-الإجراءات المخبرية | 29 |
| 2-8-1-1-في التظاهرات الشديدة إلى المتوسطة | 29 |
| 2-8-1-2-في التظاهرات الخفيفة | 30 |
| 2-8-2-تحري فيروس SARS-CoV-2 | 30 |
| 2-8-3-تحري العوامل الممرضة الأخرى | 31 |
| 2-8-4-الاختبارات القلبية | 31 |
| 2-9-طيف المرض | 33 |
| 2-10-التمييز بين MIS-C وداء كاوزاكي | 34 |
| 2-11-التشاخيص التفريقية | 36 |
| **الجزء الثاني: القسم العملي** | 37 |
| الفصل الأول: أهداف البحث، التصميم، المواد والطرائق | 37 |
| 1-1-خلفية البحث | 37 |
| 1-2-التساؤلات | 37 |
| 1-3-هدف البحث | 37 |
| 1-4-مواد وطرائق البحث | 38 |
| 1-4-1-تصميم الدراسة | 38 |
| 1-4-2-مكان الدراسة وزمانها | 38 |
| 1-4-3-عينة الدراسة | 38 |
| 1-4-4-المواد والطرائق | 39 |
| 1-5-الاعتبارات الأخلاقية | 40 |
| 1-6-حجم العينة | 40 |

| | |
|---|---|
| الفصل الثاني: نتائج البحث | 41 |
| 2-1- دراسة انتشار COVID-19 عند الأطفال المشتبهين المقبولين حالياً بقصة حادة | 41 |
| 2-2- دراسة انتشار COVID-19 عند الأطفال المشتبهين المقبولين سابقاً منذ شهر | 41 |
| 2-3- الموجودات السريرية عند الأطفال المصابين بـ COVID-19 | 42 |
| 2-4-دراسة توزع العينة حسب العمر والجنس عند الأطفال المصابين بـ COVID-19 | 43 |
| 2-5-دراسة انتشار COVID-19 عند الأطفال الذين حققوا معايير كاوزاكي أو معايير MIS-C | 43 |
| 2-6- دراسة توزع العينة حسب العمر والجنس عند الأطفال المصابين بكاوزاكي أو MIS-C | 44 |
| 2-7- الأعراض والموجودات السريرية عند الأطفال المصابين بكاوزاكي و MIS-C | 44 |
| 2-8- الموجودات الشعاعية والتصوير الشعاعي عند مرضى كاوزاكي وMIS-C | 46 |
| 2-9- الموجودات المخبرية عند مرضى كاوزاكي وMIS-C | 47 |
| 2-10- العلاج والنتائج | 48 |
| الفصل الثالث: مناقشة النتائج | 50 |
| الفصل الرابع: المقارنة مع الدراسات العالمية المشابهة | 53 |
| الفصل الخامس: الخلاصة والتوصيات | 56 |
| **المراجع** | 57 |
| **الملخص باللغة الإنكليزية English Abstract** | 61 |

# قائمة الجداول List of Tables


| اسم الجدول ورقمه | الصفحة |
|---|---|
| الجدول (1): نتائج اختبار الأضداد والـ PCR عند الأطفال المقبولين حالياً بقصة حادة | 40 |
| الجدول (2): نتائج اختبار الأضداد والـ PCR عند الأطفال المقبولين سابقاً منذ شهر | 41 |
| الجدول (3): الموجودات السريرية عند الأطفال المصابين بـ COVID-19 | 41 |
| الجدول (4): نتائج اختبار الأضداد والـ PCR عند أطفال كاوزاكي و MIS-C | 42 |
| الجدول (5): توزع العينة حسب العمر | 43 |
| الجدول (6): توزع العينة حسب الجنس | 43 |
| الجدول (7): الأعراض عند أطفال كاوزاكي وMIS | 44 |
| الجدول (8): الموجودات السريرية عند أطفال كاوزاكي وMIS-C | 45 |
| الجدول (9): الموجودات الشعاعية والتصوير الشعاعي عند مرضى كاوزاكي وMIS-C | 45 |
| الجدول (10): موجودات إيكو القلب | 46 |
| الجدول (11): الموجودات المخبرية لدى أطفال كاوزاكي وMIS-C | 46 |
| الجدول (12): مقارنة الأعراض السريرية والموجودات مع الدراسة الفرنسية | 52 |
| الجدول (13): مقارنة وجود إصابة بفيروس كورونا ضمن العينة بين الدراستين | 54 |

# الملخص

**خلفية البحث:** مع انتشار فيروس كورونا المستجد حول العالم وتشابه أعراضه مع الأعراض الصدرية والتنفسية الشائعة التي يراجع بها الأطفال كان لا بدّ من دراسة انتشاره لديهم. كما تزايدت حالات الإصابة بداء كاوزاكي وظهرت متلازمة شبيهة بداء كاوزاكي وهي المتلازمة الالتهابية عديدة الأجهزة عند الأطفال Multisystem Inflammatory Syndrome in Children أو اختصاراً (MIS-C).

**هدف البحث:** معرفة نسبة الأطفال المصابين بـــ COVID-19 من بين المراجعين بالأعراض الصدرية والتنفسية الشائعة، وتقييم إمكانية الاعتماد على اختبار الأضداد ومدى فعاليته في كشف الإصابة الحادة أو الإصابة التي حدثت مؤخراً. ودراسة انتشار COVID-19 عند الاطفال المصابين بداء كاوزاكي ومتلازمة MIS-C لمعرفة وجود علاقة بين انتشار COVID-19 وتفشي داء كاوزاكي ومتلازمة MIS-C، مع التركيز على الفروقات السريرية بين كاوزاكي المُحرَّض بـ COVID-19 وكاوزاكي الكلاسيكي.

**طرائق البحث:** دراسة حشدية وصفية أجريت في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق ابتداءً من 1-7-2020 لغاية 1-3-2021 تضمنت 40 طفلاً منهم 17 طفلاً راجعوا بأعراض ومظاهر سريرية مشتبهة بإصابة حادة بـ COVID-19 و23 طفلاً ممن حققوا معايير داء كاوزاكي أو معايير متلازمة MIS-C.

**النتائج:** تبين وجود نسبة مرتفعة حوالي 58% من المصابين بـــ COVID-19 من بين الأطفال المراجعين بأعراض مشتبهة بـــ COVID-19 باستخدام الـــ PCR، بينما كانت النسبة أقل (29% فقط) عند المسح باستخدام اختبار الأضداد وحده. فقد أظهرت النتائج السلبية الكاذبة الكبيرة لأضداد IgM وIgG في تشخيص الإصابة الحادة خلال 12 يوم من الإصابة حيث أنّ طفلاً واحداً (14%) فقط من المشخصين بالـــ PCR كان إيجابي أضداد IgM و IgG. بينما استطعنا باستخدام اختبار أضداد IgG إثبات وجود الإصابة بـــ COVID-19 لدى جميع الأطفال المشخصين بالـــ PCR قبل شهر. تركّزت الإصابة لدى الأطفال الأكبر سناً (بمتوسط أعمار 10.5 سنة)، مع شيوع الترفع الحروري والسعال والتعب والوهن لديهم.

فيما يخص مرضى كاوزاكي وMIS-C يتضح أنّ الـ PCR كان إيجابياً عند 3 مرضى فقط (13%) وأضداد IgM إيجابية عند مريض واحد (4.35%) من أصل 23 طفلاً، بينما كانت أضداد IgG إيجابية عند 15 طفلاً منهم بنسبة 65.2%، كما تبيّن أنّ النسبة الأكبر من هذه العينة (69.5%) كانت بعمر أكبر من 5 سنوات وأنّ عدد الإناث فاق عدد الذكور بمقدار الضعف تقريباً، أشيع الأعراض هي الترفع الحروري بنسبة 100% والأعراض الهضمية بنسبة 91.3% (خاصّة الألم البطني الحاد).

**الاستنتاج:** تؤكد هذه الدراسة على أهمية إجراء أضداد IgG للأطفال المشتبه بإصابتهم السابقة، والابتعاد عن إجراء أضداد IgM و IgG بقصد التشخيص خلال المرحلة الحادة من المرض. كما بيّنت هذه الدراسة حدوث داء كاوزاكي ومتلازمة MIS-C بآلية مناعية تالية للإصابة بـــ COVID-19 وليس في المرحلة الحادة. الأعراض الموصوفة في

كاوزاكي المُحرَّض بـــ COVID-19 تختلف عن كاوزاكي الكلاسيكي في بعض الصفات مثل ترافقها مع الأعراض الهضمية الحادة بشكل كبير وعدم الاستقرار الدوراني والتهاب العضلة القلبية.

**كلمات مفتاحية:** أطفال، فيروس كورونا المســـتجد، COVID-19، اختبار الأضـــداد، كاوزاكي، MIS-C، أعراض COVID-19.

# الجزء التمهيدي

## 1-المقدمة:

في نهاية عام 2019 تمّ التعرف على فيروس جديد من عائلة كورونا أدى إلى العديد من حالات ذات الرئة في ووهان، عاصمة إقليم هوبي في الصين، انتشر الفيروس بسرعة مؤدياً إلى حدوث وباء في الصين تبعه تزايد في عدد الحالات في العالم. في شهر شباط 2020 عرّفت منظمة الصحة العالمية المرض باسم COVID-19 والذي يرمز إلى Coronavirus disease 2019. تمّت تسمية الفيروس الذي يُسبّب COVID-19 باسم SARS-CoV-2 وهو اسمٌ مأخوذٌ من متلازمة العسرة التنفسية الحادة التي يُسبّبها الفيروس وتُدعى بالإنجليزية Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. أعلنت منظمة الصحة العالمية مرض COVID-19 كوباء في 11 آذار 2020.

## 2-المشكلة البحثية:

مع انتشار فيروس كورونا المستجد حول العالم وتشابه أعراضه مع الأعراض الصدرية والتنفسية الشائعة التي يُراجع بها الأطفال كان لا بدّ من دراسة نسبة انتشاره لديهم لمعرفة نسبة المصابين بـ COVID-19 من بين الأطفال المراجعين بهذه الأعراض.

كما قد لا يكون بالإمكان في بعض الأحيان إجراء مسحة البلعوم الأنفي لعدم توافرها أو ارتفاع سعرها مقارنةً باختبار الأضداد IgM و IgG لفيروس كورونا المستجد، لذلك ركّزت هذه الدراسة على تقييم إمكانية الاعتماد على اختبار الأضداد ومدى فعاليته في كشف الإصابة الحادة أو الإصابة التي حدثت مؤخراً.

كما أدى انتشار هذا الفيروس إلى تزايد حالات الإصابة بداء كاوزاكي وظهور متلازمة شبيهة بداء كاوزاكي وهي المتلازمة الالتهابية عديدة الأجهزة عند الأطفال MIS-C، وبدراسة انتشار فيروس كورونا المستجد لدى هؤلاء الأطفال يُمكِن التعرف على ارتباط داء كاوزاكي و MIS-C بتفشّي COVID-19.

**3-التساؤلات:**

هل من الممكن التمييز بين أعراض COVID-19 والأعراض التنفسية الشائعة عند الأطفال. وهل بإمكاننا اعتماد اختبار الأضداد IgM و IgG للتشخيص الباكر. وما مدى ارتباط داء كاوزاكي مع انتشار COVID-19.

**4-هدف البحث:**

1. التعرف على نسبة انتشار فيروس كورونا المستجد عند الأطفال المراجعين لمشفى الأطفال الجامعي بدمشق بأعراض صدرية مشتبهة بـ COVID-19.
2. تقييم إمكانية الاعتماد على اختبار الأضداد IgM و IgG في كشف الإصابات الحادة أو التي حدثت مؤخراً بـ COVID-19.
3. دراسة أشيع الأعراض التي تحدث عند الأطفال الذين تم تشخيصهم بـ COVID-19.
4. التعرف على نسبة انتشار فيروس كورونا المستجد عند الأطفال الذين حققوا معايير داء كاوزاكي أو معايير MIS-C.
5. دراسة الفروقات السريرية والمخبرية بين كاوزاكي المرتبط بـ COVID-19 وكاوزاكي الكلاسيكي.

**5-أهمية البحث:**

تمّ اختيار هذا الموضوع لشيوع الأعراض الصدرية والتنفسية عند الأطفال وكثرة اشتباه أعراضها مع COVID-19، ولخطورة داء كاوزاكي المُحرَّض بـ COVID-19 وتزايد الإبلاغ عالمياً عن مثل هذه الحالات، حيث يُمكِن بالتشخيص الصحيح والعلاج تفادي الاختلاطات الخطيرة الناجمة عن داء كاوزاكي والمتلازمة الالتهابية عديدة الأجهزة عند الأطفال.

**6-حدود البحث:**

- لم نتمكّن من متابعة المرضى لفترة طويلة خاصّة مرضى كاوزاكي والمتلازمة الالتهابية عديدة الأجهزة MIS-C ولم نتمكّن من مراقبة التحسّن خاصّة بالنسبة للتبدلات القلبية.
- لا تزال الدراسات حول COVID-19 عند الأطفال قليلة، والعديد من الآليات الإمراضية التي تحدث لديهم في سياق COVID-19 غير مدروسة بعد.

**7-مناهج البحث وأدواته:**

**تصميم الدراسة:** دراسة حشدية وصفية شملت الأطفال المراجعين بأعراض صدرية وتنفسية مشتبهة بـ COVID-19 والأطفال الذين حققوا معايير داء كاوزاكي وMIS-C، والذين راجعوا مشفى الأطفال الجامعي بدمشق في الفترة ما بين 1-7-2020 لغاية 1-3-2021، وفق المعايير التالية:

**معايير القبول:**

- العمر: منذ عمر الوليد وحتى 13 سنة.
- الأطفال المراجعين لمشفى الأطفال بأعراض صدرية وتنفسية مشتبهة بـ COVID-19.
- الأطفال الذين تحققت لديهم معايير داء كاوزاكي النموذجي أو غير النموذجي.
- الأطفال الذين تحققت لديهم معايير المتلازمة الالتهابية عديدة الأجهزة MIS-C.
- أن يكون قد أجري اختبار PCR لـ COVID-19 لهؤلاء الأطفال.

**معايير الاستبعاد:**

- الأطفال غير المُجرى لهم اختبار PCR لـ COVID-19.

**المواد والطرائق:**

بعد أخذ موافقة أهل الطفل على الاشتراك في البحث أجري ما يلي:

- أخذ قصة سريرية.
- فحص سريري.
- الحصول على نتائج التحاليل التي أجريت من إضبارة الطفل.
- أخذ نتائج صور الصدر وإيكو القلب المجراة للأطفال.
- إجراء أضداد IgM و IgG للطفل وتثفيل العينة وإرسالها للمخبر.
- تسجيل بيانات الطفل على استمارة خاصة بالبحث.
- إدخال البيانات إلى الحاسب باستخدام برنامج مايكروسوفت إكسل 2016 ودراستها إحصائياً واستخلاص النتائج.

**8-الدراسات المرجعية:**

- الدراسة الفرنسية بعنوان Outbreak of Kawasaki disease in children during COVID-19 pandemic وهي دراسة أجريت بفرنسا في مشفى Necker-Enfants-Malades الجامعي في باريس في الفترة بين 27 نيسان و 7 أيار 2020 (Julie et al.,2020,369). شملت الدراسة 17 طفلاً قبلوا في المشفى وتم تشخيص داء كاوزاكي لديهم. أجري لجميع الأطفال مسحات أنفية بلعومية (PCR) + أضداد IgG لتحري وجود إصابة بـ COVID-19.

**9-مكونات البحث:**

يتكوّن البحث من جزئين:

**الجزء الأول:** وهو القسم النظري ويتحدّث عن الإطار النظري لموضوع دراستنا وعن التعاريف الأساسية، ويتكون من فصلين:

**الفصل الأول: فيروس كورونا المستجد عند الأطفال:** ويحوي مقدمة عن COVID-19 عند الأطفال ووبائياته وطرق انتقاله لديهم وأشيع الأعراض السريرية التي تصيبهم، مع لمحة عن التشخيص المخبري بالـ PCR والأضداد.

**الفصل الثاني: داء كاوزاكي ومتلازمة MIS-C وارتباطهما بـ COVID-19:** ويتحدّث عن متلازمة MIS-C من حيث معايير تشخيصها والآلية الإمراضية فيها ونقط التشابه والاختلاف بينها وبين داء كاوزاكي.

**الجزء الثاني:** وهو القسم العملي، وهو الإطار العملي للدراسة والأساليب المتبعة خلال الدراسة وصولاً للنتائج ويتكون من خمسة فصول:

**الفصل الأول: أهداف البحث، التصميم، المواد والطرائق:** ويحوي خلفية البحث، تساؤلات البحث، هدف البحث، مواد وطرائق البحث (تصميم الدراسة – عينة الدراسة – معايير الإدخال والاستبعاد – المواد والطرائق)، الاعتبارات الأخلاقية، حجم العينة.

**الفصل الثاني: نتائج البحث:** ويحوي عرض للنتائج الإحصائية للدراسة.

**الفصل الثالث: مناقشة النتائج:** ويحوي مراجعة لنتائج الدراسة.

**الفصل الرابع: المقارنة مع الدراسات العالمية المشابهة:** ويحوي مقارنة لنتائج الدراسة مع الدراسات العالمية المشابهة.

**الفصل الخامس: الخلاصة والتوصيات:** ويحوي خلاصة الدراسة والمقترحات المقدمة من خلال ما توصلنا إليه من نتائج.

# الجزء الأول: القسم النظري

## الفصل الأول: فيروس كورونا المستجد عند الأطفال

### 1-1-المقدمة:

تُعد فيروسات كورونا من العوامل الممرضة الهامة للإنسان والحيوان [1]، وفي نهاية عام 2019 تم التعرف على فيروس جديد من عائلة كورونا كمسبب لمجموعة من حالات ذات الرئة في ووهان، وهي مدينة في مقاطعة هوبي في الصين. وانتشر هذا الفيروس بسرعة مؤدياً لحدوث وباء في الصين، وتبع ذلك تزايد عدد الحالات في الدول الأخرى. في شهر فبراير من عام 2020 حدّدت منظمة الصحة العالمية WHO مصطلح COVID-19، والذي يرمز إلى coronavirus disease 2019 [2]،وأطلقت على الفيروس الذي يسببه اسم SARS-CoV-2، وهو يرمز إلى severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. وفي 11 مارس 2020 أعلنت منظمة الصحة العالمية هذا المرض كوباء عالمي [3].

### 1-2-وبائيات COVID-19 عند الأطفال:

يُمكِن أن يصاب جميع الأطفال من مختلف الأعمار بـ COVID-19 [4] [5].ولكن يُصاب الأطفال تحت عمر 12 سنة بشكل أقل من البالغين، وفي إحصائيات من بلدان عديدة يُشكِّل الأطفال حوالي 16% من الحالات المؤكدة مخبرياً [6] [7] [8] [9].

#### 1-2-1-التوزع حسب العمر:

يصاب جميع الأطفال بـ COVID-19، ولكن يتزايد معدل الحدوث مع تزايد العمر. فمن بين الأطفال تحت عمر 18 سنة في الولايات المتحدة، كان هناك حوالي 1.2 مليون حالة إيجابية لـ COVID-19 خلال الفترة بين مارس – ديسمبر 2020، موزعة كما يلي حسب المراحل المدرسية: [10]

- الثانوية (العمر 14-17 سنة): 38.3%.
- الإعدادية (العمر 11-13 سنة): 18.6%.

- الابتدائية (العمر 5–10 سنوات): 25.7%.
- ما قبل سن المدرسة (منذ الولادة وحتى 4 سنوات): 17.4%.

**1-2-2-طريقة إصابة الأطفال:**

كانت معظم حالات الأطفال في الدراسات خلال مراحل الوباء الأولى ناتجة عن التعرض المنزلي، عادةً لشخص بالغ [5] [11] [12] [13] [14]. وفي دراسة من نمط حالة–شاهد، كان التماس القريب مع أشخاص مصابين بـ COVID–19 (بشكل نموذجي عضو من أفراد العائلة) وحضور نشاطات مع أشخاص من خارج المنزل مرتبطين مع الإصابة بـ COVID–19 عند الأطفال [15].

كما أُبلغ عن حالات مرتبطة بانتقال المرض من كادر المدرسة إلى التلاميذ أو بين التلاميذ، وانتشار للمرض ضمن القطاع الصحي [16] [17] [18]. وفي دراسة حالة–شاهد ارتبط عدم استخدام الكمامة بانتظام في المدرسة بحدوث الإنتان بـ SARS–CoV–2 [15].

**1-2-3-نقل الأطفال للمرض ضمن المنزل:**

ينقل جميع الأطفال بمختلف الأعمار فيروس SARS–CoV–2 للمخالطين بالمنزل، ولكن معدل النقل عند الأطفال الأصغر سناً غير معروف تماماً مقارنةً مع الأطفال الأكبر سناً [19] [20] [21]. وفي بعض الدراسات كان المعدل مشابه لمعدلات النقل عند البالغين أو حتى أكبر منها [22] [23].

**1-2-4-النقل ضمن دور حضانة الأطفال والمدارس:**

أثبتت العديد من الدراسات حدوث انتقال الفيروس عن طريق الأطفال في دور الحضانة والمدارس ولكنه غير شائع خاصّة إذا كان عدد الطلاب في الصف قليلاً وتمّ اتباع تدابير الوقاية بشكلٍ صارم [15] [24].

**1-2-5-النقل عن طريق الأطفال اللاعرضيين:**

تم الإبلاغ عن حالات لانتقال الفيروس من الأطفال اللاعرضيين المؤكدة إصابتهم بـ COVID-19 إلى المخالطين بالمنزل [25]. وبالإضافة لذلك هناك تقارير عن تجمعات عائلية تضمّنت أطفالاً غير عرضيين مع حدوث انتقال منهم إلى البالغين خارج نطاق العائلة الواحدة [26] [27]. تقترح هذه التقارير أنّ الأطفال اللاعرضيين يؤدون دوراً كبيراً في نقل العدوى.

**1-3-التظاهرات السريرية:**

تتشابه أعراض COVID-19 بين الأطفال والبالغين، ولكن يختلف تواترها فيما بينهم [28]. يكون COVID-19 أخف في الأطفال من البالغين. أشيع الأعراض التي تم الإبلاغ عنها هي الترفع الحروي والسعال [29]، وتتداخل الأعراض مع بعض الأمراض الشائعة مثل ذات الرئة، والتهاب القصبات، والتهاب الأمعاء.

في استطلاع للحالات في الولايات المتحدة (حتى تاريخ 30 مايو 2020) [30]، توافرت معلومات حول 5188 طفلاً أعمارهم من 0-9 سنوات، و12689 طفلاً أعمارهم من 10-19 سنة. وكان تواتر الأعراض لديهم موزعاً كما في الجدول التالي:

| الأعراض | 0-9 سنوات | 10-19 سنة |
|---|---|---|
| حرارة أو سعال أو ضيق نفس | %63 | %60 |
| حرارة لوحدها | %46 | %35 |
| سعال لوحده | %37 | %41 |
| ضيق نفس لوحده | %7 | %16 |
| التعب والوهن | %10 | %30 |
| سيلان الأنف | %7 | %8 |
| ألم البلعوم | %13 | %29 |
| الصداع | %15 | %42 |
| الإقياء | %10 | %10 |
| الألم البطني | %7 | %8 |
| الإسهال | %14 | %14 |
| فقدان الشم أو التذوق | %1 | %10 |

قد تحدث الأعراض الهضمية دون أي أعراض تنفسية [4] [13]، وأشيع الأعراض الهضمية هي الإسهال والإقياء والألم البطني.

تشيع التظاهرات العصبية لدى الأطفال المقبولين في المشفى، ففي سلاسل حالات مجراة ضمن مراكز متعددة على 1695 طفل مقبولين بالمشفى وموثقة إصابتهم بـ COVID-19 [31]، كان لدى 22% منهم أعراض عصبية وقد كانت عابرة في 88% من الحالات، ومنها الصداع وموجودات تتماشى مع التهاب سحايا أو التهاب دماغ وأعراض مشابهة لغيلان باريه وأعراض مشابهة لما يحدث في النشبات الدماغية.

**1-4-لمحة عن التشخيص المخبري:**

إنّ اختبار التشخيص البدئي المُفضَّل لـ COVID-19 هو اختبار تضخيم الحمض النووي للفيروس (NAAT) وهو اختصار لـ Nucleic acid amplification testing، والذي يُجرى عادة بواسطة reverse-transcription polymerase chain reaction أو ما يُعرَف بشكل شائع بالـ RT-PCR [32]. ويُستخدم لتحري وجود RNA فيروس SARS-CoV-2 في مفرزات السبيل التنفسي العلوي خاصّة البلعوم الأنفي.

وفي حال عدم توافر هذا الاختبار أو ارتفاع تكلفته من الممكن إجراء اختبار المستضد Antigen testing كبديل له، وهو اختبار يُجرى بشكل سريع في نقطة الرعاية الأولية مما يجعله متاحاً أكثر ويوفر النتائج بشكل أسرع من اختبار NAAT، ولكنه أقل حساسية منه [33].

أمّا بالنسبة للاختبارات المصلية والتي تتحرى وجود الأضداد في الدم فلا يجب استخدامها لتحري وجود إصابة حادة بـ COVID-19 (أي خلال 7-14 يوم منذ بدء الأعراض)، فالمريض الذي تم تأكيد إصابته بالـ PCR أو اختبار المستضدات يبدأ بتطوير أضداد قابلة للكشف خلال 7-14 يوماً من حدوث المرض، وبعد 3 أسابيع تكون الأضداد إيجابية لدى معظم المرضى، خلال هذه الفترة تقل حساسيّة اختبار الـ PCR والمستضدات وتزداد حساسيّة اختبار الأضداد. يكون اختبار الأضداد مفيداً لدعم التشخيص في الحالات التالية: [34] [35] [36]

- شخص كان لديه اختبار أضداد سلبي سابقاً وأصبح إيجابياً خلال 7–14 يوم من بدء أعراض مشتبهة بـ COVID–19.
- تُفيد أضداد IgG في دعم التشخيص بحال حدوث اختلاطات COVID–19 مثل متلازمة MIS–C عند الأطفال.

قد تستمر إيجابية أضداد IgG لأشهر عديدة، ولكن الفترة الدقيقة التي تبقى فيها إيجابية غير معروفة حتى الآن [35].

# الفصل الثاني: داء كاوزاكي ومتلازمة MIS-C وارتباطهما بـ COVID-19

## 2-1-المقدمة:

بعد انتشار COVID-19 حول العالم بحلول شهري نيسان وأيار من عام 2020 ازداد الاشتباه بوجود ارتباط بين COVID-19 وداء كاوزاكي لدى الأطفال، حيث قد يحدث لديهم داء كاوزاكي بآلية مناعية تالية للإصابة بالفيروس.

داء كاوزاكي (Kawasaki Disease (KD، والذي يُعرَف أيضاً بمتلازمة العقدة اللمفاوية المخاطية الجلدية، هو مرض نادر يصيب الأطفال دون سن الخمس سنوات ويتميز بحدوث التهاب حاد بالأوعية المتوسطة والصغيرة [37]. تشمل أعراض المرض الحرارة والطفح الجلدي والتهاب الملتحمة واحمرار ووذمة في الراحتين والأخمصين وتبدلات في الأغشية المخاطية الفموية (لسان الفريز) وضخامة عقد لمفاوية رقبية. يختلف معدل الوقوع بين الدول، فهو الأعلى في اليابان بمعدل 250 حالة من كل 100 ألف طفل تحت عمر الخمس سنوات، مُقارنةً مع الولايات المتحدة بمعدل 25 حالة من كل 100 ألف طفل تحت عمر الخمس سنوات. أهم اختلاطات داء كاوزاكي هو حدوث أمهات دم بالشرايين الإكليلية.

أما بالنسبة لمعايير تشخيص داء كاوزاكي فهي:

1- ترفع حروري غير مفسر مستمر ل 5 أيام على الأقل.

2- وجود 4 موجودات سريرية على الأقل من الـ5 التالية:

a. احتقان ملتحمة ثنائي الجانب غير نتحي.

b. تبدلات في الأطراف المحيطية: احمرار الراحتين والأخمصين، توسف.

c. تبدلات في الأغشية المخاطية الفموية: احمرار الشفتين، لسان قرمزي.

d. طفح متعدد الأشكال.

e. اعتلال عقد لمفاوية رقبية: عقدة أو أكثر بحجم أكبر من 1.5 سم قطراً.

3- عدم وجود أي تفسير للترفع الحروري أو الموجودات السابقة.

متلازمة صدمة داء كاوزاكي KD shock syndrome (KDSS) هي شكل نادر من أشكال داء كاوزاكي، تترافق عادةً مع التهاب عضلة قلبية وتتطلب عناية فائقة خلال الطور الحاد للمرض [38]. وعلى الرغم من أنّ أسباب داء كاوزاكي غير واضحة حتى الآن، تفترض الدراسات وجود مُحرِّض فيروسي يؤدي دوراً عند الأطفال المؤهبين وراثياً، مثل بعض الفيروسات التنفسية التي دُرِس ارتباطها بداء كاوزاكي في بعض الدراسات بما في ذلك فيروس كورونا الموسمي.

أُبلِغ في نيسان 2020 في الولايات المتحدة وبريطانيا عن 9 حالات لأطفال راجعوا بأعراض وعلامات متوافقة مع داء كاوزاكي مع وجود دليل مخبري على إصابة حديثة بفيروس SARS-CoV-2 [39] [40]. تضمّنت هذه التقارير 8 حالات ترافقت مع متلازمة التهابية متعددة الأجهزة مشابهة لما يحدث في متلازمة صدمة داء كاوزاكي Kawasaki disease shock syndrome وهي شكل نادر من أشكال داء كاوزاكي، تترافق عادةً مع التهاب عضلة قلبية وتتطلب عناية فائقة خلال الطور الحاد للمرض. وقد وثّقت التقارير الواردة من المملكة المتحدة حدوث تظاهرات سريرية لدى الأطفال تماثل ما يحدث في داء كاوزاكي غير النموذجي، ومنذ ذلك الحين توالت العديد من التقارير عن أطفال مصابين بشكل مماثل في أنحاء أخرى من العالم. أُطلِق على هذه الحالة مصطلح المتلازمة الالتهابية عديدة الأجهزة عند الأطفال Multisystem Inflammatory Syndrome In Children أو اختصاراً MIS-C.

وبوجود الانتشار الكبير لفيروس SARS-CoV-2 في العالم فيجب تأكيد احتمالية ارتباط داء كاوزاكي مع إيجابية هذا الفيروس.

**2-2-معايير تشخيص المتلازمة الالتهابية عديدة الأجهزة عند الأطفال MIS-C:** [41]

1- أي مريض أو طفل تحت عمر 21 سنة لديه حرارة، وارتفاع مشعرات التهابية، مع إصابة سريرية شديدة تتطلب الاستشفاء، ولديه إصابة بأكثر من عضوين (القلب، الكلية، الجهاز التنفسي، الجهاز الهضمي، إصابة جلدية، إصابة عصبية).

2- بدون وجود أي تشخيص آخر مفسر للأعراض.

3- أن يكون لدى المريض إصابة حالية أو سابقة بـ SARS-CoV-2 مؤكدة إما بواسطة الـ PCR أو اختبار الأضداد، أو أن يكون لديه تعرض سابق لمريض مؤكد إصابته بـ COVID-19 خلال الـ4 أسابيع السابقة لبدء الأعراض.

**2-3-وبائيات MIS-C:**

إنّ معدّل الوقوع لمتلازمة MIS-C غير مؤكد بعد، ولكنها اختلاط نادر لـ COVID-19 عند الأطفال. في أحد التقارير الواردة كان معدّل وقوع MIS-C عند الحالات المؤكدة إصابتها مخبرياً بـ COVID-19 لدى الأفراد أقل من 21 سنة هو 322 لكل 100 ألف حالة [42].

ظهرت أولى تقارير متلازمة MIS-C من المملكة المتحدة في نيسان 2020 [40]، ثمّ تلاها تقارير لحالات مماثلة لأطفال مصابين في أنحاء مختلفة من العالم، بما في ذلك أوروبا وكندا والولايات المتحدة وجنوب أفريقيا. وبشكل ملحوظ لم تكن هناك تقارير عن متلازمة MIS-C من الصين أو الدول الآسيوية الأخرى والتي كانت تحتوي على نسبة مرتفعة من الإصابات بـ COVID-19 في المراحل الأولى من الوباء. وبينما يُحقِق العديد من الأطفال المصابين بمتلازمة MIS-C معايير كاوزاكي سواءً كاوزاكي النموذجي أو اللانموذجي، تختلف الوبائيات في MIS-C عن كاوزاكي الكلاسيكي. حيث تحدث معظم حالات متلازمة MIS-C لدى الأطفال الأكبر سنّاً (أكبر من 5 سنوات)، وتُلاحظ إصابة العرق الأسود والأمريكيين المنحدرين من أصول

لاتينية بشكل كبير. وعلى العكس من ذلك يُصيب كاوزاكي الكلاسيكي الرضّع والأطفال الأصغر سنّاً (أقل من 5 سنوات) بشكل أشيع، وينتشر بشكل كبير في شرق آسيا والأطفال المنحدرين من أصول آسيوية.

كما تختلف وبائيات MIS–C عن الإصابة الحادة بـ COVID–19 عند الأطفال والتي تكون أشد عند الرضع تحت عمر السنة والأطفال المصابين بمشاكل صحية سابقة.

كان التقرير الأول عن MIS–C عبارة عن سلسلة حالات لـ 8 أطفال شوهدوا في مركز بجنوب شرق المملكة المتحدة [40]، وفي سلسلة التقارير التالية التي تضمنت حالات بأعداد أكبر من المملكة المتحدة والولايات المتحدة كان أكثر من 70% من الأطفال المصابين أصحاء تماماً قبل الإصابة. ومتوسط أعمار الأطفال المصابين 8–11 سنة [43].

يختلف خطر الإصابة بمتلازمة MIS–C بحسب العرق والسلالة، حيث يشيع حدوثها عند السود والأمريكيين المنحدرين من أصول لاتينية، ويقل انتشارها عند الأطفال الآسيويين. في ثلاث دراسات كبيرة كانت النسبة هي 25–45% من السود، و30–40% من اللاتينيين، و15–25% من البيض، و3–28% من الآسيويين [43].

في معظم الدراسات كان هناك فاصل عدة أسابيع بين ذروة انتشار COVID–19 في المجتمعات وبين ظهور حالات متلازمة MIS–C. على سبيل المثال في لندن حدثت ذروة حالات COVID–19 في أول أسبوعين من شهر نيسان 2020 بينما كانت ذروة حالات MIS–C في أول أسبوعين من شهر أيار. تقترح هذه الأسابيع الفاصلة أنّ MIS–C قد تمثّل اختلاطاً يتلو الإصابة بالفيروس وليست من ضمن الطور الحاد.

## 2–4–الفيزيولوجيا المرضية:

الفيزيولوجيا المرضية لمتلازمة MIS–C غير مفهومة بشكل جيد حتى الآن.

خلل التنظيم المناعي: يُعتقَد أنّ المتلازمة ناتجة عن استجابة مناعية مضطربة تجاه الفيروس، مع تشابه سريري كبير مع داء كاوزاكي ومتلازمة تفعيل البالعات [44]، ولكنّ الآلية التي يُحرِّض بها فيروس SARS–CoV–2 هذه الاستجابة غير معروفة بعد ولا تزال قيد الدراسة. من المقترح حدوث الاستجابة بآلية تالية للإنتان بناءً على توقيت ظهور هذه الحالات نسبةً إلى ذروة حالات COVID–19، كما تحدثنا سابقاً.

فيروس SARS–CoV–2: يكون معظم الأطفال المصابين بهذه المتلازمة سلبيي نتيجة الـ PCR وإيجابيي الأضداد، وهذا من الموجودات التي تدعم نظرية ارتباط MIS–C بخلل التنظيم المناعي الذي يحدث بعد مرور الطور الحاد للإصابة بـ COVID–19، ولكن بعض الأطفال يكون لديهم اختبار الـ PCR إيجابياً. في الدراسات التي أجريت على 783 طفلاً كان 60% منهم إيجابيي الأضداد مع PCR سلبي، و34% منهم إيجابيي الأضداد والـ PCR، و5% سلبيي الأضداد والـ PCR [45].

تقترح المعلومات الأولية أنّ العوامل المرتبطة بفيروس كورونا لا تفسّر سبب إصابة بعض الأطفال بمتلازمة MIS–C وعدم إصابة البعض الآخر، وإنّما المسؤول عن ذلك هو العوامل المرتبطة بالمضيف ذاته والتي تؤدي إلى الاستجابة المناعية المضطربة التي تحدث في MIS–C.

## 2–5–التظاهرات السريرية:

### 2–5–1–الأعراض:

- حرارة مستمرة (تستمر وسطياً لمدة 5 أيام) – في 100% من الحالات.
- أعراض هضمية (ألم بطني – إقياء – إسهال) – في 60–100% من الحالات.
- طفح – في 45–76% من الحالات.
- التهاب ملتحمة – في 30–81% من الحالات.
- إصابة الأغشية المخاطية – في 27–76% من الحالات.

- أعراض عصبية (صداع – وسن – تخليط ذهني) – في 29–58% من الحالات.
- أعراض صدرية – في 21–65% من الحالات.
- ألم بلعوم – في 10–16% من الحالات.
- آلام عضلية – في 8–17% من الحالات.
- تورم باليدين والأخمصين – في 9–16% من الحالات.
- ضخامة عقد لمفاوية – في 6–16% من الحالات.

يشكو معظم الأطفال من 3–5 أيام من الترفع الحروري، على الرغم من وجود بعض الحالات بعدد أيام أقل. في دراسة كبيرة تضمنّت 186 طفلاً، كان عدد أيام الترفع الحروري 3 أيام عند 10َ منهم، و4 أيام عند 12% منهم، و5 أيام أو أكثر عند 78% منهم [43].

تكون الأعراض الهضمية شائعة خاصة الألم البطني والإقياءات والإسهالات، مع بعض الحالات التي تحاكي التهاب الزائدة. لوحظ عند بعض الأطفال وجود التهاب بالقسم الانتهائي من الأمعاء على صور البطن، مع وجود التهاب بالكولونات بالتنظير الهضمي.

تكون الأعراض الصدرية مثل الزلة التنفسية وصعوبة التنفس ناتجة غالباً عن الصدمة الشديدة. السعال غير شائع. يحتاج بعض الأطفال أحياناً إلى الأوكسجين أو التهوية بضغط إيجابي في حالات متلازمة العسرة التنفسية الشديدة.

يشيع حدوث الأعراض العصبية وتتضمن الصداع، والوسن، والتخليط الذهني، والهياج. تتظاهر نسبة قليلة من الأطفال بأعراض عصبية أشد مثل اعتلال الدماغ، والاختلاجات، والسبات، والتهاب السحايا والدماغ، والضعف العضلي، وأعراض مخيخية.

**2-5-2-الموجودات السريرية:** [43]

من الموجودات السريرية المشاهدة لدى مرضى متلازمة MIS-C:

- الصدمة – في 32–76% من الحالات.
- تحقيق معايير داء كاوزاكي بشكل كامل – في 64% من الحالات.
- اعتلال عضلة قلبية (مشخص بالإيكو و\أو ارتفاع التروبونين) – في 51–90% من الحالات.
- لا نظميات قلبية – في 12% من الحالات.
- قصور تنفسي حاد يتطلب تهوية آلية – 28–52% من الحالات.
- إصابة كلوية حادة (معظم الإصابات تكون خفيفة) – في 8–52% من الحالات.
- التهاب مصليات (انصباب جنب أو تامور أو حبن) – في 24–57% من الحالات.
- التهاب كبد أو ضخامة كبدية – في 5–21% من الحالات.
- اعتلال دماغ، أو اختلاجات، أو سبات، أو التهاب سحايا ودماغ – في 6–7% من الحالات.

تبين مع استمرار دراسة حالات جديدة لمتلازمة MIS–C وجود طيف واسع لشدة الأعراض، فقد أبلغت التقارير الأولى عن أشد طيف من الأعراض، مثل الصدمة والإصابة القلبية والقصور التنفسي. ولكن تبين فيما بعد وجود أشكال معتدلة من متلازمة MIS–C انخفضت فيها نسبة حدوث الصدمة واعتلال البطين الأيسر والقصور التنفسي والأذية الكلوية الحادة.

## 2–6–الموجودات المخبرية: [46]

تتضمن الموجودات المخبرية المشاهدة في الدراسات ما يلي:

1) اضطراب في تعداد كريات الدم والذي يشمل:

- نقص باللمفاويات – 80–95% من الحالات.
- زيادة بالمعتدلات – 68–90% من الحالات.

- فقر دم خفيف – 70% من الحالات.

نقص بالصفيحات – 31–80% من الحالات.

2) ارتفاع بالمشعرات الالتهابية والذي يشمل:

- ارتفاع الـ CRP – 90–100% من الحالات.
- ارتفاع سرعة التثفل ESR – 75–80% من الحالات.
- ارتفاع D–dimer: 67–100% من الحالات.
- ارتفاع الفيبرينوجين: 80–100% من الحالات.
- ارتفاع الفيريتين: 55–76% من الحالات.
- ارتفاع البروكالسيتونين: 80–95% من الحالات.

ارتفاع الإنترلوكين 6 (IL–6): 80–100% من الحالات.

3) ارتفاع المشعرات القلبية:

- ارتفاع التروبونين: 50–90% من الحالات.
- ارتفاع BNP أو N–terminal pro BNP: 73–90% من الحالات.

انخفاض الألبومين: 48–95% من الحالات.

ارتفاع اللاكتات ديهيدروجيناز LDH: 10–60% من الحالات.

- فرط الشحوم الثلاثية TG: 70% من الحالات.

يتماشى ارتفاع المشعرات الالتهابية مع درجة المرض، فعلى سبيل المثال في إحدى الدراسات كان لدى الأطفال الذين تطور لديهم حالة صدمة قيم CRP أعلى (وسطياً 32.1 مغ\دل مقابل 17.6 عند الأطفال بدون صدمة)، وتعداد معتدلات مرتفع بشكل أكبر (16 x $10^9$ مقابل 10.8 x $10^9$\ل)، وتعداد لمفاويات أقل (0.7 مقابل 1.3 x $10^9$\ل)، وألبومين أقل (2.2 مقابل 2.7 غ\دل) مقارنة بالأطفال غير المصابين بصدمة.

بالإضافة إلى ذلك تكون المشعرات القلبية أعلى لدى الأطفال المصابين بصدمة.

**2-7-الموجودات الشعاعية:**

**2-7-1-إيكو القلب:**

تتضمن الموجودات على إيكو القلب ما يلي: [47]

قصور في وظيفة البطين الأيسر.

شذوذات في الشرايين الإكليلية بما في ذلك التوسع أو أمهات الدم.

قصور في الصمام التاجي.

انصباب تامور.

**2-7-2-الصورة البسيطة للصدر:**

يكون لدى معظم الأطفال صور طبيعية للصدر. تتضمن الموجودات المرضية انصباب الجنب، أو ارتشاحات منتشرة، أو تكثفات موضعة، أو انخماصات.

**2-7-3-الطبقي المحوري للصدر:**

تكون الموجودات مشابهة للموجودات على صورة الصدر البسيطة، وبعض الأطفال يكون لديهم مظهر الزجاج المغشى.

**2-7-4-تصوير البطن:**

تظهر الموجودات التالية بإيكو البطن أو طبقي البطن: سائل حر، حبن، التهاب بالأمعاء والمساريقا.

**2-8-تقييم ومتابعة الحالات:** [48]

يجب أن يخضع الأطفال المشتبهين بإصابة بـ MIS–C لدراسة مخبرية لتقييم المشعرات الالتهابية والوظائف القلبية والكلوية والكبدية. كما يجب أن يتضمن التقييم إجراء PCR وأضداد لفيروس SARS–CoV–2. كما يجب بالإضافة لذلك إجراء تقييم للحالات الإنتانية وغير الإنتانية التي لها نفس المظهر السريري.

**2–8–1–الإجراءات المخبرية:**

يعتمد التقييم المخبري المبدئي لطفل مشتبه بمتلازمة MIS–C على التظاهرات السريرية:

**2–8–1–1–في التظاهرات الشديدة إلى المتوسطة:**

بالنسبة للأطفال الذين لديهم أعراض متوسطة إلى شديدة يجب إجراء ما يلي:

1. CBC.
2. CRP و ESR (وبشكل اختياري بروكالسيتونين).
3. فيريتين.
4. اختبار لوظيفة الكبد و LDH.
5. شوارد الدم ووظائف الكلية.
6. تحليل بول.
7. دراسة خثارية (PT – PTT – INR – D–dimer – فيبرينوجين).
8. تروبونين.
9. BNP أو NT–pro–BNP.
10. السيتوكينات.

تُقاس المشعرات الالتهابية (CRP – ESR – بروكالسيتونين – فيريتين) عند القبول ثم تُعاير بشكل متكرر لمراقبة تطور الحالة. كما تجب مراقبة المشعرات القلبية (تروبونين و BNP) في حال كانت مرتفعة في البداية.

**2-8-1-2-في التظاهرات الخفيفة:**

بالنسبة للأطفال المراجعين بأعراض حمى لمدة 3 أيام أو أكثر مع علامات حيوية جيدة وفحص سريري سوي وأعراض خفيفة لمتلازمة MIS-C فيُقترح بإجراء تقييم مخبري مبدئي محدود:

1. CBC.
2. CRP.
3. شوارد الدم ووظائف الكلية.

إن كان هناك اضطراب في هذا التقييم يُجرى التقييم الإضافي المذكور سابقاً.

كما يجب تحري الأسباب الأخرى الشائعة للحرارة (التهاب البلعوم بالعقديات وداء وحيدات النوى الخمجي). ورغم أنّ وجود ذلك لا ينفي متلازمة MIS-C بشكل قاطع، ولكنّ التعرف على مصدر آخر للحرارة يُقلّل من احتمالية تشخيص MIS-C، خاصة لدى طفل طبيعي يشكو من حرارة فقط.

**2-8-2-تحري فيروس SARS-CoV-2:**

يجب تحري فيروس SARS-CoV-2 عند جميع الأطفال المشتبهين بـ MIS-C بما في ذلك اختبار الأضداد والـ PCR على مسحة البلعوم الأنفي.

وكما تحدثنا سابقاً فإنّ 60% من الأطفال لديهم أضداد IgG إيجابية مع PCR سلبي، و30-35% إيجابيو الاختبارين معاً. القليل من الأطفال (حوالي 5-10%) تكون لديهم الأضداد والـ PCR سلبية، في هذه الحال يعتمد تشخيص MIS-C على وجود تعرض لشخص مصاب بـ COVID-19 خلال آخر 4 أسابيع من بدء الأعراض.

**2-8-3-تحري العوامل الممرضة الأخرى:**

- زرع الدم.
- زرع البول.
- زرع القشع.
- زرع البراز.
- مسحة البلعوم.
- تحري إبشتاين بار فيروس بالأضداد والـ PCR.
- تحري CMV بالأضداد والـ PCR.
- تحري الـ Enterovirus بالـ PCR.
- تحري الـ Adenovirus بالـ PCR.

تكون هذه الاختبارات ملائمة للأطفال الذين لديهم إصابة متوسطة إلى شديدة بمتلازمة MIS-C (أي الأطفال المقبولين بالمستشفى)، وليس من الضروري إجراء هذه الدراسة الموسعة عند الأطفال المصابين بأعراض خفيفة، حيث تُجرى هذه الاختبارات لديهم بحسب الأعراض السريرية والعمر (مثل إجراء مسحة بلعوم عند طفل لديه ألم بلعوم، وإجراء زرع القشع عند طفل لديه أعراض صدرية).

إنّ اكتشاف عوامل تنفسية ممرضة أخرى في عينة البلعوم الأنفي (مثل الفيروس الأنفي Rhinovirus، والانفلونزا، والفيروس المخلوي التنفسي RSV) لا يستبعد تشخيص COVID-19.

**2-8-4-الاختبارات القلبية:** [47]

يتضمن التقييم القلبي (بالإضافة للتروبونين و BNP و NT-pro-BNP) إجراء تخطيط قلب ECG وإيكو قلب. يُوصى بإجراء إيكو القلب أيضاً للأطفال المؤكدة إصابتهم بـ SARS-CoV-2 الذين لا يحققون

كامل معايير متلازمة MIS–C ولديهم حالة صدمة أو موجودات تتوافق مع كاوزاكي غير النموذجي أو كامل معايير كاوزاكي.

من غير المحتمل وجود تبدلات بالشرايين الإكليلية أو التهاب عضلة قلبية عند الأطفال الذين لديهم أعراض خفيفة، لذلك ليس من الضروري إجراء إيكو القلب لهم ويُمكن إجراؤه حسب التطور السريري.

يكون تخطيط القلب ECG غير نوعي عادةً لدى الأطفال المصابين بـ MIS–C، على الرغم من الإبلاغ عن حالات لا نظميات قلبية وحصار قلب. تتضمّن الموجودات بإيكو القلب توسعاً بالشرايين الإكليلية، وخلل في الوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر، وانصباب تاموري. قد تترقى التبدلات بالشرايين الإكليلية إلى أمهات دم، وقد تحدث أمهات دم إكليلية كبيرة.

التقييم بإيكو القلب: يتضمّن ما يلي:

- تقييم حجم البطين الأيسر والوظيفة الانقباضية له (حجم نهاية الانبساط والـ ejection fraction).
- تقييم الوظيفة الانقباضية للبطين الأيمن.
- تبدلات الشرايين الإكليلية (توسع أو أمهات دم).
- تقييم وظيفة الصمامات.
- تقييم وجود انصباب تاموري وحجمه في حال وجوده.
- تقييم وجود خثار داخل القلب أو خثار بالشريان الرئوي، خاصّة الخثرات القمية في اعتلال البطين الأيسر الشديد.

يعتمد تقييم الشرايين الإكليلية على الـ Z–scores وبنفس التصنيف المستخدم في داء كاوزاكي.

توقيت المتابعة بإيكو القلب:

يُجرى إيكو القلب عند التشخيص مع إعادة التقييم للمتابعة كما يلي:

- عند الأطفال الذين لديهم وظيفة قلبية طبيعية وأبعاد طبيعية للشرايين الإكليلية: يُجرى إيكو القلب بعد أسبوع إلى أسبوعين بعد التشخيص لإعادة تقييم حجم الشرايين الإكليلية.
- عند الأطفال الذين لديهم توسع بالشرايين الإكليلية أو أمهات دم على إيكو القلب: يُعاد إيكو القلب كل يومين أو ثلاثة أيام حتى يستقر حجم الشرايين الإكليلية، ويُعاد بعد ذلك كل أسبوع أو أسبوعين خلال الـ 4–6 أسابيع التالية.
- عند الأطفال الذين لديهم خلل بالوظيفة الانقباضية أو التهاب عضلة قلبية مع شرايين إكليلية طبيعية: يُعاد إيكو القلب حسب الوضع السريري.
- عند الأطفال الذين لديهم تبدلات إكليلية أو خلل وظيفة انقباضية أو التهاب عضلة قلبية، يُمكِن إجراء رنين مغناطيسي MRI للقلب بعد 2–6 أشهر من الإصابة الحادة لتقييم وظيفة البطينات واستبعاد حدوث وذمة، أو تليف منتشر، أو ندبات عبر اختلاطات قلبية متأخرة.

**2–9–طيف المرض:**

تضمّنت التقارير الأولى حالات الأطفال المصابين إصابة شديدة، ولكن تبيّن بدراسة المزيد من حالات COVID–19 و MIS–C أنّ طيف هذه الحالات يتراوح من الإصابة الخفيفة وحتى الشديدة.

في دراسة في الولايات المتحدة أجريت على 570 طفلاً مصابين بـ MIS–C في شهر 7\2020 تم تصنيف الحالات إلى مجموعات فرعية كما يلي:

- MIS–C بدون الاختلاط مع إصابة حادة بـ COVID–19 أو داء كاوزاكي: شكّلت هذه المجموعة نسبة 35% من العينة. وكان لدى جميع هؤلاء الأطفال تقريباً إصابة قلبية وهضمية، ونصف الحالات تضمّنت إصابة 4 أعضاء أو أكثر. كان حدوث صدمة واعتلال عضلة قلبية وارتفاع CRP وفيريتين

أكثر شيوعاً لديهم من المجموعات الأخرى. وجميعهم لديهم اختبارات مصلية إيجابية لـ SARS-CoV-2 (مع أو بدون إيجابية الـ PCR).

- MIS-C مع إصابة حادة وشديدة بـ COVID-19: شكّلت هذه المجموعة نسبة 30% من العينة. تظاهر العديد من الأطفال في هذه المجموعة بإصابات تنفسية، بما في ذلك سعال، وضيق نفس، وذات رئة، ومتلازمة العسرة التنفسية الحادة ARDS. معظم هؤلاء الأطفال لديهم إيجابية PCR لفيروس SARS-CoV-2 مع سلبية الاختبارات المصلية. نسبة الوفيات كانت أكبر في هذه المجموعة مقارنة بالمجموعات الأخرى (النسبة 5.3% مقارنة بـ 0.5% بالمجموعة الأولى و0% بالمجموعة الثالثة). يميل الأطفال في هذه المجموعة لأن يكونوا أكبر سناً من أطفال المجموعة الثالثة الذين يتظاهرون بأعراض كاوزاكي.
- MIS-C مع إصابة بداء كاوزاكي: شكّلت هذه المجموعة نسبة 35% من العينة. الأطفال في هذه العينة أصغر من المجموعات الأخرى (متوسط العمر 6 سنوات مقارنة بـ 9 سنوات بالمجموعة الأولى و10 سنوات بالمجموعة الثانية)، ولديهم طفح وتبدلات بالأغشية المخاطية بشكل أشيع، مع حدوث الصدمة واعتلال العضلة القلبية بشكل أقل. وبشكل تقريبي كان لدى ثلثي الأطفال في هذه المجموعة اختبارات مصلية إيجابية لـ SARS-CoV-2 مع سلبية الـ PCR، والثلث الآخر إيجابي لكلا الاختبارين معاً.

ومن الهام معرفة أنّ معدل حدوث تبدلات بالشرايين الإكليلية كان متقارباً في المجموعات الثلاث (21%، و 16%، و18% على الترتيب)، مما يدل على أهمية إجراء إيكو القلب بشكل روتيني لدى الأطفال المصابين بـ MIS-C بغض النظر عن المجموعة التي ينتمي إليها المريض.

**2-10-التمييز بين MIS-C وداء كاوزاكي:** [48] [49]

هناك تداخل كبير بين داء كاوزاكي ومتلازمة MIS-C، ففي الحالات المدروسة نجد أنّ 40-50% من مرضى MIS-C يحققون معايير داء كاوزاكي سواءً النموذجي أو غير النموذجي. وبشكل خاص هناك تداخل

بين متلازمة MIS–C ومتلازمة صدمة داء كاوزاكي KDSS التي تحدث في 5% من حالات داء كاوزاكي تقريباً وتتميز بحدوث إصابة قلبية.

تكمن الاختلافات الأساسية بين داء كاوزاكي ومتلازمة MIS–C في ما يلي:

- تُصيب MIS–C الأطفال الأكبر سناً والمراهقين، بينما يُصيب داء كاوزاكي بشكل نموذجي الرضع والأطفال الصغار.
- تُصيب MIS–C العرق الأسود واللاتيني بشكل أكبر، بينما يشكل العرق الآسيوي عدداً قليلاً من الحالات. وعلى العكس من ذلك ينتشر كاوزاكي في شرق آسيا والأطفال المنحدرين من عرق آسيوي.
- الأعراض الهضمية (خاصّة الألم البطني) أشيع في MIS–C بينما تكون أقل في داء كاوزاكي الكلاسيكي.
- تحدث الصدمة واعتلال العضلة القلبية بشكل أشيع في MIS–C مقارنةً بداء كاوزاكي. ولكن كما أشرنا سابقاً تعد هذه الموجودات مميزة في متلازمة صدمة داء كاوزاكي KDSS.
- تميل المشعرات الالتهابية (خاصّة الـ CRP والفيريتين والـ D–dimer) لأن تكون مرتفعة أكثر في MIS–C مقارنةً بداء كاوزاكي وKDSS. بالإضافة إلى ذلك يكون التعداد المطلق للمفاويات وتعداد الصفيحات أقل في MIS–C مقارنةً بكاوزاكي.
- من غير الواضح إذا ما كان خطر حدوث تبدلات بالأوعية الإكليلية في MIS–C قابلاً للمقارنة مع خطر حدوثه في داء كاوزاكي. ففي داء كاوزاكي يشيع حدوث هذه التبدلات عند المصابين بـ KDSS وتشيع المقاومة على الـ IVIG مقارنةً مع غير المصابين بالصدمة. من غير الواضح إذا ما كانت متلازمة MIS–C مشابهة لـ KDSS في هذا الأمر.

تفيد الميزات السريرية سابقة الذكر في تمييز MIS–C وكاوزاكي المرتبط بـ COVID–19 عن كاوزاكي الكلاسيكي، ولكن الحاسم في التفريق بينهما يعتمد على اختبار وجود فيروس SARS–CoV–2 ووجود قصة تعرّض له. الأطفال الإيجابيين لـ COVID–19 (أو لديهم قصة تماس مع مريض لديه COVID–19) والذين

يحققون معايير كاوزاكي (سواءً النموذجي أو غير النموذجي) يعتبرون بأنّه لديهم MIS–C ويُعالجون بالمعالجة المعتادة لداء كاوزاكي.

## 2-11-التشاخيص التفريقية:

يدخل في التشخيص التفريقي لهذه المتلازمة متلازمة الصدمة السمية وإنتان الدم والتهاب الزائدة الدودية.

# الجزء الثاني: القسم العملي

## الفصل الأول: أهداف البحث، التصميم، المواد والطرائق

### 1-1-خلفية البحث:

مع انتشار فيروس كورونا المستجد حول العالم وتشابه أعراضه مع الأعراض الصدرية والتنفسية الشائعة التي يُراجع بها الأطفال كان لا بدّ من دراسة نسبة انتشاره لديهم لمعرفة نسبة المصابين بـ COVID-19 من بين الأطفال المراجعين بهذه الأعراض. كما قد لا يكون بالإمكان في بعض الأحيان إجراء مسحة البلعوم الأنفي لعدم توفرها أو ارتفاع سعرها مقارنةً باختبار الأضداد IgM وIgG لفيروس كورونا المستجد.

وقد أدى انتشار هذا الفيروس إلى تزايد حالات الإصابة بداء كاوزاكي وظهور متلازمة شبيهة بداء كاوزاكي وهي المتلازمة الالتهابية عديدة الأجهزة عند الأطفال MIS-C.

### 1-2-التساؤلات:

هل من الممكن التمييز بين أعراض COVID-19 والأعراض التنفسية الشائعة عند الأطفال. وهل بإمكاننا اعتماد اختبار الأضداد IgM و IgG للتشخيص الباكر. وما مدى ارتباط داء كاوزاكي مع انتشار COVID-19.

### 1-3-هدف البحث:

1. التعرف على نسبة انتشار فيروس كورونا المستجد عند الأطفال المراجعين لمشفى الأطفال الجامعي بدمشق بأعراض صدرية مشتبهة بـ COVID-19.
2. تقييم إمكانية الاعتماد على اختبار الأضداد IgM و IgG في كشف الإصابات الحادة أو التي حدثت مؤخراً بـ COVID-19.
3. دراسة أشيع الأعراض التي تحدث عند الأطفال الذين تم تشخيصهم بـ COVID-19.

4. التعرف على نسبة انتشار فيروس كورونا المستجد عند الأطفال الذين حققوا معايير داء كاوزاكي أو معايير MIS-C.
5. دراسة الفروقات السريرية والمخبرية بين كاوزاكي المرتبط بـ COVID-19 وكاوزاكي الكلاسيكي.

## 1-4-مواد وطرائق البحث:

### 1-4-1-تصميم الدراسة:

دراسة حشدية وصفية.

### 1-4-2-مكان الدراسة وزمانها:

مشفى الأطفال الجامعي بدمشق ابتداءً من 1-7-2020 لغاية 1-3-2021.

### 1-4-3-عينة الدراسة:

عدد العينة الإجمالي هو 40 طفلاً، تم تقسيم عينة الدراسة إلى قسمين، تضمّن القسم الأول الأطفال الذين راجعوا مشفى الأطفال خلال فترة الدراسة بأعراض ومظاهر سريرية ومخبرية مشتبهة بإصابة حادّة بـ COVID-19 وبلغ عددهم 17 طفلاً، أما القسم الثاني فقد تضمّن الأطفال الذين تحققت لديهم معايير داء كاوزاكي (سواءً المكتمل أو غير المكتمل) أو معايير MIS-C، وبلغ عددهم 23 طفلاً.

بالنسبة للقسم الأول من العينة، فقد تم تقسيمه إلى جزئين، الجزء الأول هو الأطفال المقبولين حالياً بقصة حادة مشتبهة في المشفى خلال فترة إجراء الأضداد وعددهم 10 أطفال، والثاني هو الأطفال الذين كانوا مقبولين سابقاً منذ حوالي شهر بقصة أعراض مشتبهة وتم التواصل معهم لإجراء الأضداد، وعددهم 7 أطفال. وقد تمّ تقسيم العينة بهذا الشكل لتقييم إيجابية أضداد IgM عند الأطفال المقبولين حالياً بقصة حادة لدراسة إمكانيتها

في التشخيص، ولتقييم إيجابية أضداد IgG عند الأطفال المقبولين سابقاً حيث قد تكون أضداد IgM قد أصبحت سلبية لديهم.

**معايير القبول:**

- العمر: منذ عمر الوليد وحتى 13 سنة.
- الأطفال المراجعين لمشفى الأطفال بأعراض صدرية وتنفسية مشتبهة بـ COVID-19.
- الأطفال الذين تحققت لديهم معايير داء كاوزاكي النموذجي أو غير النموذجي.
- الأطفال الذين تحققت لديهم معايير المتلازمة الالتهابية عديدة الأجهزة MIS-C.
- أن يكون قد أجري اختبار PCR لـ COVID-19 لهؤلاء الأطفال.

**معايير الاستبعاد:**

- الأطفال غير المُجرى لهم اختبار PCR لـ COVID-19.

**1-4-4-المواد والطرائق:**

بعد أخذ موافقة أهل الطفل على الاشتراك في البحث أجري ما يلي:

- أخذ قصة سريرية.
- فحص سريري.
- الحصول على نتائج التحاليل التي أجريت من إضبارة الطفل.
- أخذ نتائج صور الصدر وإيكو القلب المجراة للأطفال.
- إجراء أضداد IgM و IgG للطفل وتثقيل العينة وإرسالها للمخبر.
- تسجيل بيانات الطفل على استمارة خاصة بالبحث.

- إدخال البيانات إلى الحاسب باستخدام برنامج مايكروسوفت إكسل 2016 ودراستها إحصائياً واستخلاص النتائج.

## 1-5-الاعتبارات الأخلاقية:

أجريت هذه الدراسة دون التسبب بأي أذية للمرضى المشاركين في الدراسة ودون تكلفة مادية للأهل نظراً لتمويل الدراسة وتوفير التحليل المطلوب من قبل صندوق دعم البحث العلمي والتطوير التقاني في وزارة التعليم العالي والبحث العلمي.

## 1-6-حجم العينة:

حسب معادلة ستيفن ثابسون يقدر حجم العينة بـ 40 حالة:

$$n = \frac{N * p(1-p)}{[[N-1\left(\frac{d^2}{z^2}\right)] + p(1-p)]}$$

N: حجم الجمهرة 40

P: نسبة توافر الخاصية والمحايدة و تساوي 50%

d: نسبة الخطأ وتساوي 5%

Z: الدرجة المعيارية المقابلة لمستوى الدلالة (0.95) وتساوي 1.96

# الفصل الثاني: نتائج البحث

## 2-1- دراسة انتشار COVID-19 عند الأطفال المشتبهين المقبولين حالياً بقصة حادة:

أجري اختبار الأضداد IgM وIgG لهؤلاء الأطفال وعددهم 10 خلال فترة تراوحت بين 7-12 يوماً من بدء الأعراض، وكانت النتائج كما في الجدول (1):

**الجدول (1): نتائج اختبار الأضداد والـ PCR عند الأطفال المقبولين حالياً بقصة حادة**

| | PCR | IgM | IgG |
|---|---|---|---|
| إيجابي | 7 | 1 | 1 |
| سلبي | 3 | 9 | 9 |
| المجموع | 10 أطفال | | |

- طفل واحد من 10 أطفال (10%) كان إيجابي أضداد IgM وIgG معاً، وقد أجري له الاختبار بعد 10 أيام من بدء الأعراض.

- 7 أطفال من أصل 10 كانوا إيجابيي الـ PCR أي بنسبة 70%.

- طفل واحد فقط من أصل 7 مشخصين بالـ PCR كان إيجابي الأضداد أي بنسبة 14%.

## 2-2- دراسة انتشار COVID-19 عند الأطفال المشتبهين المقبولين سابقاً منذ شهر:

أجري اختبار الأضداد IgM و IgG لهؤلاء الأطفال وعددهم 7 بعد فترة تراوحت بين 28-32 يوماً من بدء الأعراض، وقد كان الـ PCR مُجرى لهم خلال القبول، وننوه هنا أنّ سبب إجراء أضداد IgM رغم أنّها ستكون سلبية بعد هذه الفترة من الإصابة هو أنّ كيت التحليل لدينا يُجري الاختبارين IgM و IgG معاً ولا يُمكن إجراء واحد منهما فقط، وكانت النتائج كما في الجدول (2):

**الجدول (2): نتائج اختبار الأضداد والـ PCR عند الأطفال المقبولين سابقاً منذ شهر**

| | PCR | IgM | IgG |
|---|---|---|---|
| إيجابي | 4 | 0 | 4 |
| سلبي | 3 | 7 | 3 |
| المجموع | 7 أطفال | | |

-4 أطفال كانوا إيجابيي الـ PCR من أصل 7 أي بنسبة 57%.

- 4 أطفال كانوا إيجابيي أضداد IgG من أصل 7 أي بنفس النسبة 57%.

- جميع الأطفال المشخصين بالـ PCR كانوا إيجابيي أضداد IgG.

- جميع الأطفال كانوا سلبيي أضداد IgM.

**2-3- الموجودات السريرية عند الأطفال المصابين بـ COVID-19:**

توزّعت الموجودات السريرية عند الأطفال المؤكدة إصابتهم بـ COVID-19 من ضمن العينة كما في الجدول (3)، ونذكر هنا أنّ تأكيد الإصابة لديهم كان عن طريق الـ PCR أو ممّن تمكنّا من تأكيد إصابتهم عن طريق أضداد IgM و IgG:

**الجدول (3): الموجودات السريرية عند الأطفال المصابين بـ COVID-19**

| الأعراض | النسبة المئوية |
|---|---|
| الترفع الحروري | %100 |
| السعال | %82 |
| التعب والوهن | %76 |
| الصداع | %64 |
| سيلان الأنف | %58 |
| الإقياء | %29 |
| الإسهال | %29 |
| ضيق النفس | %29 |
| ألم البلعوم | %17 |
| الألم البطني | %17 |

| | |
|---|---|
| فقدان الشم أو التذوق | %17 |

**2-4-دراسة توزع العينة حسب العمر والجنس عند الأطفال المصابين بـ COVID-19:**

تراوحت أعمار الأطفال المؤكدة إصابتهم بـ COVID-19 بين 6 إلى 13 سنة مع متوسط أعمار 10.5 سنة. كانت النسبة متساوية بين الذكور والإناث، ونذكر هنا أيضاً أنّ تأكيد الإصابة لديهم كان عن طريق الـ PCR أو ممّن تمكنّا من تأكيد إصابتهم عن طريق أضداد IgM و IgG.

**2-5-دراسة انتشار COVID-19 عند الأطفال الذين حققوا معايير كاوزاكي أو معايير MIS-C:**

أجريت أضداد فيروس كورونا المستجد IgM و IgG لهؤلاء الأطفال وعددهم 23 طفلاً وكانت النتائج كما في الجدول التالي:

**الجدول (4): نتائج اختبار الأضداد والـ PCR عند أطفال كاوزاكي و MIS-C**

| مرضى كاوزاكي و MIS | | IgM | IgG | PCR |
|---|---|---|---|---|
| الإيجابية | العدد | 1 | 15 | 3 |
| | النسبة | %4.35 | %65.2 | %13 |
| السلبية | العدد | 22 | 8 | 20 |
| | النسبة | %95.65 | %34.7 | %87 |

- جميع هؤلاء الأطفال مجرى لهم PCR خلال فترة القبول وكان إيجابياً فقط في 3 حالات من 23 حالة أي بنسبة 13%.

- كانت أضداد IgM سلبية عند 22 طفلاً بنسبة 95.65% وإيجابية فقط عند حالة واحدة بنسبة 4.35%.

أمّا أضداد IgG فكانت إيجابية عند 15 طفلاً بنسبة 65.2% وسلبية عند 8 أطفال بنسبة 34.7%.

**2-6- دراسة توزع العينة حسب العمر والجنس عند الأطفال المصابين بكاوزاكي أو MIS-C:**

تراوحت أعمار الأطفال المدروسين بين 2 و 13 سنة بمتوسط عمري 7.2 سنوات، وتم تقسيم العينة حسب العمر إلى أطفال حتى عمر 5 سنوات وأطفال أكبر من 5 سنوات، كما في الجدول:

**الجدول (5): توزع العينة حسب العمر**

| الفئة العمرية | العدد | النسبة المئوية |
|---|---|---|
| حتى عمر 5 سنوات | 7 | %30.4 |
| أكبر من 5 سنوات | 16 | %69.5 |

تضمّنت العينة 8 ذكور بنسبة 34.8% و15 أنثى بنسبة 65.2% أي أنّ نسبة الذكور للإناث تساوي (0.53). كما في الجدول:

**الجدول (6): توزع العينة حسب الجنس**

| | ذكور | إناث |
|---|---|---|
| العدد | 8 | 15 |
| النسبة | %34.8 | %65.2 |

**2-7- الأعراض والموجودات السريرية عند الأطفال المصابين بكاوزاكي و MIS-C:**

14 طفل من 23 طفلاً حققوا كامل معايير داء كاوزاكي بنسبة 60.8%، وباقي أطفال العينة (9 أطفال بنسبة 39.2%) حققوا معايير داء كاوزاكي غير المكتمل.

14 طفل من 23 طفلاً حققوا كامل معايير متلازمة MIS-C بنسبة 60.8%.

توزعت الأعراض السريرية الموصوفة لدى الأطفال على الشكل التالي:

**الجدول (7): الأعراض عند أطفال كاوزاكي وMIS**

| الأعراض الموصوفة | عدد الأطفال | النسبة المئوية |
|---|---|---|
| ترفع حروري > 5 أيام | 23 | %100 |
| وجود أعراض هضمية | 21 | %91.3 |
| الألم البطني | 21 | %91.3 |
| الإقياءات | 18 | %78.2 |
| الإسهالات | 10 | %43.4 |
| احتقان الملتحمة | 18 | %78.2 |
| طفح متعدد الأشكال | 18 | %78.2 |
| تبدلات بالأغشية المخاطية | 17 | %73.9 |
| احمرار بالراحتين والأخمصين | 11 | %47.8 |
| الأعراض الصدرية | 6 | %26 |
| الأعراض العصبية | 4 | %17.3 |
| ألم البلعوم | 3 | %13 |

- تظاهر جميع الأطفال بترفع حروري لأكثر من 5 أيام بنسبة 100%.
- الأعراض الهضمية موجودة عند 21 طفل (91.3%) من عينة الدراسة، أشيعها الألم البطني بنسبة 91.3% يليه الإقياءات بنسبة 78.2% ثم الإسهالات بنسبة 43.4%. وقد تم الاشتباه بوجود التهاب زائدة دودية في 5 حالات، تم إجراء فتح بطن في حالة واحدة منها وتبين وجود التهاب زائدة دودية حاد قيحي مع وجود نتحة مصلية حولها.
- الأعراض العصبية كانت موجودة عند 4 أطفال بنسبة 17.3% من العينة، تضمّنت الأعراض الموصوفة صداع ورهاب للضوء مع وجود علامات سحائية إيجابية لدى هؤلاء الأطفال وأجري لهم جميعاً بزل قطني كان طبيعياً في 3 حالات ومرضياً في حالة واحدة تتماشى مع التهاب سحايا فيروسي.

أما الموجودات السريرية لدى الأطفال فكانت حسب الجدول التالي:

**الجدول (8): الموجودات السريرية عند أطفال كاوزاكي وMIS-C**

| الموجودات السريرية | عدد الأطفال | النسبة المئوية |
|---|---|---|
| اعتلال بالعضلة القلبية | 15 | %65.2 |
| ضخامة العقد اللمفاوية | 10 | %43.4 |
| قصور كلوي حاد | 8 | %34.7 |
| انصباب تامور | 7 | %30 |
| انصباب جنب | 4 | %17.3 |
| الصدمة الدورانية | 3 | %13 |
| قصور تنفسي | 1 | %4.3 |
| التهاب سحايا | 1 | %4.3 |

**2-8- الموجودات الشعاعية والتصوير الشعاعي عند مرضى كاوزاكي وMIS-C:**

صورة الصدر: أجريت صور الصدر البسيطة لجميع الأطفال وكانت طبيعية لدى 14 طفلاً، وتحتوي على موجودات مرضية لدى 9 أطفال أي بنسبة 39.1%، الموجودات هي ارتشاحات خلالية بالساحتين في الحالات التسعة، وانصباب جنب في 4 حالات منها. كما في الجدول:

**الجدول (9): الموجودات الشعاعية والتصوير الشعاعي عند مرضى كاوزاكي وMIS-C**

| صورة الصدر | عدد الأطفال | النسبة |
|---|---|---|
| طبيعية | 14 | %58.3 |
| موجودات مرضية | 9 | %39.1 |
| --ارتشاحات | 9 | %39.1 |
| --انصباب جنب | 4 | %17.3 |

إيكو القلب: أجري إيكو القلب لجميع الأطفال، وأظهر موجودات مرضية عند 15 طفلاً (65.2%)، تراوحت الموجودات بين قصورات صمامية خفيفة في مثلث الشرف والتاجي عند 11 طفل بنسبة 47.8%، وانصباب تامور

عند 7 أطفال بنسبة 30% (ترافقت مع انصباب جنب في حالتين)، والتهاب عضلة قلبية لدى 3 حالات بنسبة 13%، وشوهدت أم دم على الشريان الإكليلي الأيمن في حالة واحدة بنسبة 4.3%. كما في الجدول:

**الجدول (10): موجودات إيكو القلب**

| إيكو القلب | عدد الأطفال | النسبة |
|---|---|---|
| طبيعي | 8 | %34.8 |
| موجودات مرضية | 15 | %65.2 |
| -قصورات صمامية | 11 | %47.8 |
| -انصباب تامور | 7 | %30 |
| -تبدلات بالشرايين الإكليلية | 5 | %21.7 |
| -التهاب عضلة قلبية | 3 | %13 |
| -أمهات دم | 1 | %4.3 |

**2-9- الموجودات المخبرية عند مرضى كاوزاكي وMIS-C:**

يعرض الجدول التالي نتائج التحاليل المخبرية للأطفال على شكل متوسط حسابي لنتيجة كل تحليل مع مجال القيم التي وجدناها بالدراسة:

**الجدول (11): الموجودات المخبرية لدى أطفال كاوزاكي وMIS-C**

| | المتوسط الحسابي | مجال القيم التي حصلنا عليها |
|---|---|---|
| WBC (x $10^9$/mL) | 23.2 | 6.4 – 40.1 |
| Neutrophils (x $10^9$/mL) | 20.3 | 5.8 – 34.1 |
| Lymphocytes (x $10^9$/mL) | 1.3 | 0.19 – 2.6 |
| HB (g/dL) | 8.8 | 7 – 12.4 |
| PLT (x $10^9$/mL) | 222 | 37 – 1000 |
| CRP (mg/L) (up to 0.5) | 16.5 | 7.2 – 34 |
| ESR (mm/hr) | 87 | 47 – 111 |
| Albumin (g/dL) | 2.6 | 1.6 – 3.2 |
| Na (mmol/L) | 128 | 123- 132 |

| | | |
|---|---|---|
| Urea (mg/dL) | 68 | 11 – 190 |
| Creatinine (mg/dL) | 0.91 | 0.27 – 2.3 |
| ALT (IU/L) | 35 | 6 – 68 |
| AST (IU/L) | 58 | 16 – 158 |
| D–Dimer (ng/mL) | 4106 | 1240 – 10000 |

- كان لدى جميع المرضى ارتفاع بالمشعرات الالتهابية، وهي ارتفاع الكريات البيض مع رجحان المعتدلات، وارتفاع البروتين الارتكاسي C (CRP) بمتوسط 16.5 وسرعة التثقل ESR بمتوسط 87، وكان تعداد اللمفاويات مثبطاً في 70% من الحالات المدروسة بقيم أقل من ($1.5 \times 10^9$/mL) مع متوسط للقيم هو 1.3. لوحظ شيوع فقر الدم لدى هؤلاء الأطفال مع متوسط لقيم الخضاب 8.8 غ\دل (مجال القيم 7–12.4 غ\دل). جميع الأطفال لديهم نقص بالصوديوم (أقل من 135 ممول\ل) ونقص ألبومين (أقل من 3.5 غ\دل). لوحظ وجود قصور كلوي عابر عند 8 أطفال بنسبة 34.7%. شوهد ارتفاع طفيف في خمائر الكبد ALT وAST عند 5 أطفال فقط بنسبة 21.7%. كما تبين وجود ارتفاع D–Dimer عند جميع الأطفال بمتوسط 4106 نانوغرام\مل.

**2–10– العلاج والنتائج:**

تم تطبيق IVIG لجميع الأطفال بجرعة 2غ\كغ تسريب وريدي خلال 12 ساعة بعد متوسط أيام حرارة 6.5 يوم، مع إعطاء 14 طفل منهم (60%) أسبرين بجرعة عالية (30–50 مغ\كغ) و9 أطفال منهم (40%) أسبرين بجرعة منخفضة 5 مغ\كغ. طبّق 4 أطفال منهم في البداية متيل بريدنيزولون (بجرعة 30 مغ\كغ مرة باليوم لمدة 3 أيام) لعدم توفر IVIG ثم تم تطبيقه عند توفره. أُعطيت صادات واسعة الطيف لجميع الأطفال 100% خلال فترة القبول حتى تحسّن المشعرات الالتهابية.

تم قبول 6 أطفال (26%) في العناية المشددة بحالة عامة سيئة، 3 منهم (13% من مجمل العينة) كانوا بحالة صدمة دورانية واحتاجوا دواعم قلبية (دوبامين، دوبوتامين، نورأدرينالين)، لم يُوضع أي طفل على جهاز

التهوية الآلية، لا توجد أي وفيات. تم تخريج جميع الأطفال بعد تحسّن الحالة العامة على أسبرين بجرعة منخفضة 5 مغ\كغ مع المتابعة اللاحقة بإيكو القلب.

# الفصل الثالث: مناقشة النتائج

**المناقشة:**

نلاحظ من الجدول (1) السلبية الكاذبة الكبيرة لأضداد IgM وIgG في تشخيص الإصابة الحادة خلال 12 يوم من الإصابة حيث إنّ طفلاً واحداً (14%) فقط من المشخصين بالـ PCR كان إيجابي أضداد IgM و IgG.

من نفس الجدول يتبين أيضاً أنّه عند مسح 10 أطفال بحثاً عن إصابة حادة بـ COVID-19 باستخدام اختبار الأضداد كان هناك طفل واحد إيجابي أضداد IgM و IgG أي 10% فقط.

نلاحظ من الجدول (2) أنّ أضداد IgG إيجابية عند جميع الأطفال المشخصين بالـ PCR بعد فترة تُقارب الشهر من بدء الأعراض.

يتبين أيضاً أنّه عند مسح 7 أطفال بحثاً عن إصابة سابقة بـ COVID-19 باستخدام اختبار أضداد IgG وجدنا 4 منهم (57%) إيجابيين.

أضداد IgM سلبية عند جميع الأطفال بعد شهر من ظهور الأعراض أي سلبية بنسبة 100%.

من الجدولين (1) و (2) نلاحظ أنّه باستخدام الـ PCR تم تشخيص 10 أطفال من العينة الكلية (17 طفل) أي بنسبة 58%، بينما باختبار أضداد IgM و IgG استطعنا تشخيص 5 أطفال فقط أي بنسبة 29%.

من الجدول (3) يتبين أنّ أشيع الأعراض هي الترفع الحروري والسعال والتعب والوهن، كما أنّ الصداع شائع الحدوث بنسبة 64%، مع العلم أنّ طفلين من هؤلاء الأطفال كانت لديهم علامات سحائية إيجابية، وتم إجراء بزل قطني لهم كان يتماشى مع التهاب سحايا فيروسي.

تشابهت نسب الأعراض لدينا مع الدراسات العالمية ومنها الاستطلاع المجرى في الولايات المتحدة والمذكور في الدراسة النظرية [30].

نلاحظ من الدراسة حسب العمر أنّ الإصابات تركّزت لدى الأطفال الأكبر سناً بمتوسط أعمار 10.5 سنة، وهو يتوافق أيضاً مع الدراسات العالمية التي تؤكد تزايد معدّل الإصابة مع تزايد العمر [28].

من الجدول (4) يتضح لنا أنّ الـ PCR كان إيجابياً عند 3 مرضى فقط وأضداد IgM إيجابية عند مريض واحد، بينما كانت أضداد IgG إيجابية عند 15 طفلاً من العينة بنسبة 65.2%، وهو ما يؤكد نظرية حدوث الإصابة بـ MIS-C بآلية مناعية تالية للإصابة بـ COVID-19 وليس في المرحلة الحادة.

نلاحظ من الجدول (5) أنّ النسبة الأكبر من عينة الأطفال (69.5%) كانت بعمر أكبر من 5 سنوات، وهذا ما يتوافق مع متلازمة MIS-C المُحرَّضة بـ COVID-19 والتي تُصيب هذه الفئة العمرية، على عكس كاوزاكي الكلاسيكي الذي يُصيب الأعمار تحت الـ 5 سنوات بشكل أشيع.

نلاحظ من الجدول (6) أنّ عدد الإناث فاق عدد الذكور بمقدار الضعف تقريباً.

من الجدول (7) يتبيّن سيطرة وشيوع الأعراض الهضمية بشكل كبير خاصّة الألم البطني، مع الاشتباه بوجود التهاب زائدة دودية في بعض الحالات.

بالنسبة للأعراض والموجودات التي تتوافق مع معايير كاوزاكي كان ترتيبها حسب الأشيع كما يلي:

1- الترفع الحروري لأكثر من 5 أيام (100%).
2- احتقان الملتحمة ثنائي الجانب والطفح متعدد الأشكال (بنفس النسبة 78.2%).
3- تبدلات الأغشية المخاطية للفم والشفاه (73.9%).
4- احمرار بالراحتين والأخمصين (47.8%).
5- ضخامة العقد اللمفاوية الرقبية (43.4%).

يُلاحظ من الجدول (8) شيوع الصدمة الدورانية نسبياً وهي لا تُشاهد عادةً في كاوزاكي إلّا عند تطوّر متلازمة صدمة داء كاوزاكي (KDSS) وهي حالة نادرة ونسبة حدوثها حوالي 1.5% في كاوزاكي. وهذا ما يتوافق أيضاً مع متلازمة MIS-C التي يكثر فيها حدوث الصدمة الدورانية والحاجة لقبول الطفل بالعناية المشددة والدعم الدوراني.

كما لوحظ حدوث قصور كلوي حاد عابر عند 8 أطفال من عينة الدراسة وهي تحدث بشكل شائع في MIS–C التي تُصيب عضوين أو أكثر ويحدث فيها إصابة كلوية عابرة تتراجع لاحقاً.

في الجدول (9) نلاحظ أنّ صورة الصدر كانت طبيعية لدى النسبة الأكبر من عينة الدراسة بنسبة 58.3%، والموجودات المرضية الأبرز هي ارتشاحات بالساحتين وانصباب جنب.

من الجدول (10) يُلاحظ أنّ أشيع الموجودات المشاهدة بإيكو القلب في العينة لدينا هي القصورات الصمامية، تلاها انصباب التامور ثم التهاب العضلة القلبية والذي يحدث بشكل أكبر في MIS–C مقارنةً بكاوزاكي الكلاسيكي. مع ملاحظتنا لحالة واحدة شوهدت فيها أم دم على الشريان الإكليلي الأيمن.

يلاحظ في الدراسة المخبرية في الجدول (11) الارتفاع الكبير بالمشعرات الالتهابية بقيم أعلى من المشاهدة عادةً في كاوزاكي الكلاسيكي، خاصّة تعداد الكريات البيض على حساب المعتدلات والـ CRP وسرعة التثفل والـ D–Dimer.

يلاحظ أيضاً تثبط تعداد اللمفاويات بشكل كبير عند معظم أطفال العينة وهو غير مشاهد عادةً في كاوزاكي ويتوافق مع متلازمة MIS–C المُحرَّضة بـ COVID–19. كما هنالك نقص نسبي في الصفيحات بدل الارتفاع المشاهد في كاوزاكي، ونقص في الألبومين والصوديوم عند جميع أطفال العينة.

# الفصل الرابع: المقارنة مع الدراسات العالمية المشابهة

المقارنة مع الدراسة الفرنسية:

هذه الدراسة بعنوان Outbreak of Kawasaki disease in children during COVID-19 pandemic وهي دراسة أجريت بفرنسا في مشفى Necker-Enfants-Malades الجامعي في باريس في الفترة بين 27 نيسان و 7 أيار 2020 (Julie et al.,2020,369). شملت الدراسة 17 طفلاً قبلوا في المشفى وتم تشخيص داء كاوزاكي لديهم. أجري لجميع الأطفال مسحات أنفية بلعومية (PCR) + أضداد IgG لتحري وجود إصابة بـ COVID-19.

تم مقارنة عينة الأطفال المصابين بكاوزاكي وMIS-C وعددهم 23 طفلاً مع عينة الدراسة الفرنسية.

بمقارنة الجنس نجد أنّه في الدراسة الفرنسية كانت النسبة الأشيع من الإناث بنسبة 59% وفي دراستنا الإناث أيضاً أشيع بنسبة متقاربة 65.2%، ونسبة الذكور للإناث في الدراسة الفرنسية 0.7 بينما في دراستنا 0.53.

متوسط أعمار الأطفال في الدراسة الفرنسية هو 7.5 سنة وفي دراستنا 7.2 سنة وهو متقارب أيضاً.

وبمقارنة الأعراض السريرية والموجودات بين الدراسة الفرنسية ودراستنا، يتبين لنا ما يلي:

**الجدول (12): مقارنة الأعراض السريرية والموجودات مع الدراسة الفرنسية**

| الأعراض | دراستنا | الدراسة الفرنسية |
|---|---|---|
| تحقيق لكامل معايير داء كاوزاكي | %65.2 | %47 |
| الترفع الحروري لأكثر من 5 أيام | %100 | %100 |
| الأعراض الهضمية | %91.3 | %100 |
| احتقان ملتحمة ثنائي الجانب | %78.2 | %76 |
| طفح متعدد الأشكال | %78.2 | %76 |

| | | |
|---|---|---|
| تبدلات بالفم والشفاه | %73.9 | %71 |
| ضخامة عقد رقبية | %43.4 | %65 |
| احمرار بالراحتين والأخمصين | %47.8 | %35 |
| عدد أيام الترفع الحروري (قبل تطبيق IVIG) | وسطياً 6.6 يوم | وسطياً 7.5 يوم |
| موجودات مرضية على إيكو القلب | %65.2 | %47 |
| التهاب عضلة قلبية | %13 | %71 |
| تبدلات بالشرايين الإكليلية | %21 | %47 |
| القصورات الصمامية | %47.8 | %0 |
| أمهات دم | %4.3 | %0 |
| انصباب مصليات (تامور أو جنب) | %39 | %47 |
| أعراض عصبية | %17.3 | %29 |
| قصور كلوي حاد عابر | %34.7 | %47 |

نلاحظ من الجدول:

- تحقّق كامل معايير كاوزاكي في دراستنا بنسبة أكبر من الدراسة الفرنسية.
- شيوع الأعراض الهضمية بنسبة كبيرة متقاربة بين الدراستين خاصّة الألم البطني، مع العلم أنّ الدراسة الفرنسية احتوت أيضاً على حالتي شك التهاب زائدة أجري لواحد منها عمل جراحي، بينما في دراستنا كانت هناك 5 حالات شك التهاب زائدة وأجري لواحدة منها عمل جراحي.
- التقارب الكبير في نسب احتقان الملتحمة والطفح متعدد الأشكال وتبدلات الأغشية المخاطية بين الدراستين وشيوع هذه الأعراض، وهي من معايير داء كاوزاكي ومن الأعراض المشاهدة في متلازمة MIS-C.

- التهاب العضلة القلبية والتبدلات على الشرايين الإكليلية كانت أشيع في الدراسة الفرنسية، ولكن وردت في دراستنا حالة لأم دم على الشريان الإكليلي الأيمن، بينما لم تتواجد أمهات دم في الدراسة الفرنسية. كما تواجدت القصورات الصمامية الخفيفة في دراستنا بنسبة 47.8% ولم يأتِ على ذكرها في الدراسة الفرنسية.
- وجود الأعراض العصبية والقصور الكلوي الحاد العابر وانصباب المصليات في كلتا الدراستين ولكن بنسبة أكبر بقليل في الدراسة الفرنسية.

مقارنة وجود إصابة بـ SARS-CoV-2 ضمن العينة بين الدراستين:

بلغت نسبة إيجابية مسحة البلعوم الأنفي في دراستنا 13% بينما كانت في الدراسة الفرنسية بنسبة أكبر 41%. أما من ناحية الأضداد فلم يتم إجراء أضداد IgM في الدراسة الفرنسية، وكانت أضداد IgG إيجابية عند 88% من الحالات، وفي دراستنا إيجابية بنسبة أقل من ذلك وهي 65.2%، يوضّح الجدول هذه المقارنة:

**الجدول (13): مقارنة وجود إصابة بفيروس كورونا ضمن العينة بين الدراستين**

| | دراستنا | الدراسة الفرنسية |
|---|---|---|
| **PCR** | %13 | %41 |
| **IgM** | %4.3 | لم يُجرَ |
| **IgG** | %65.2 | %88 |

# الفصل الخامس: الخلاصة والتوصيات

تبين من خلال هذه الدراسة وجود نسبة مرتفعة حوالي 58% من المصابين بـ COVID-19 من بين الأطفال المراجعين بأعراض مشتبهة بـCOVID-19 المقبولين لدينا في مشفى الأطفال باستخدام الـPCR ، بينما كانت النسبة أقل (29% فقط) عند محاولة المسح باستخدام اختبار الأضداد وحده. تركّزت الإصابة لدى الأطفال الأكبر سناً، مع شيوع الترفع الحروري والسعال والتعب والوهن لديهم. كما تبين أنّه لا يُمكِن التمييز بين أعراض COVID-19 والأعراض التنفسية الشائعة عند الأطفال.

تؤكّد هذه الدراسة على أهمية إجراء أضداد IgG للأطفال المشتبه بإصابتهم السابقة، والابتعاد عن إجراء أضداد IgM و IgG بقصد التشخيص خلال المرحلة الحادة من المرض. كما بيّنت هذه الدراسة حدوث داء كاوزاكي ومتلازمة MIS-C بآلية مناعية تالية للإصابة بـ COVID-19 وليس في المرحلة الحادة. الأعراض الموصوفة في كاوزاكي المُحرَّض بـ COVID-19 ومتلازمة MIS-C تختلف عن كاوزاكي الكلاسيكي في بعض الصفات مثل ترافقها مع الأعراض الهضمية الحادة بشكل كبير وعدم الاستقرار الدوراني والتهاب العضلة القلبية.

# المراجع

1. Weiss, SR, & Navas-Martin, S. (2005). **Coronavirus pathogenesis and the emerging pathogen severe acute respiratory syndrome coronavirus**. *Microbiol Mol Biol Rev*, 69(4):635.
2. World Health Organization. (2020). **Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020**. Who.int. Accessed 8 August 2021. http://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020.
3. World Health Organization. (2020). **WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 -11 March 2020**. Who.int. Accessed 8 August 2021. https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020.
4. Dong, Y, Mo, X, & Hu, Y. (2020). **Epidemiology of COVID-19 Among Children in China**. *Pediatrics*, 145(6) Epub 2020 Mar 16.
5. CDC COVID-19 Response Team. (2020). **Coronavirus Disease 2019 in Children - United States, February 12-April 2, 2020**. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 69(14), 422. Epub 2020 Apr 10.
6. American Academy of Pediatrics. (2020). **Children and COVID-19: State-Level Data Report**. Aap.org. Accessed 1 September 2021. www.services.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/children-and-covid-19-state-level-data-report/.
7. Wu, Z, & McGoogan, JM. (2020). **Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention**. *JAMA*, 323(13):1239.
8. Statistica. (2021). **Distribution of Coronavirus cases in Italy as of September 15, 2021, by age group**. Statista.com. Accessed 1 September 2021. www.statista.com/statistics/1103023/coronavirus-cases-distribution-by-age-group-italy/.
9. Statistica. (2021). **Age distribution of coronavirus (COVID-19) cases in South Korea as of August 13, 2021**. Statista.com. 1 September 2021. www.statista.com/statistics/1102730/south-korea-coronavirus-cases-by-age/.
10. Leidman, E, Duca, LM, & Omura. JD. (2021). **COVID-19 Trends Among Persons Aged 0-24 Years - United States, March 1-December 12, 2020**. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;70(3):88. Epub 2021 Jan 22.
11. Posfay-Barbe, KM, Wagner, N, & Gauthey, M. (2020). **COVID-19 in Children and the Dynamics of Infection in Families**. *Pediatrics*. 2020;146(2) Epub 2020 May 26.
12. Wu, Q, Xing, Y, Shi, L. (2020). **Coinfection and Other Clinical Characteristics of COVID-19 in Children**. *Pediatrics*. 2020;146(1) Epub 2020 May 6.
13. Zachariah, P, Johnson, CL, & Halabi, KC. (2020). **Epidemiology, Clinical Features, and Disease Severity in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in a Children's Hospital in New York City, New York**. *JAMA Pediatr*, 174(10):e202430. Epub 2020 Oct 5.
14. Liguoro, I, Pilotto, C, & Bonanni, M. (2020). **SARS-COV-2 infection in children and newborns: a systematic review**. *Eur J Pediatr*. 2020;179(7):1029. Epub 2020 May 18.

15. Hobbs, CV, Martin, LM, & Kim, SS. (2020). **Factors Associated with Positive SARS-CoV-2 Test Results in Outpatient Health Facilities and Emergency Departments Among Children and Adolescents Aged<18 Years - Mississippi, September-November 2020**. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(50):1925. Epub 2020 Dec 18.
16. Schwierzeck, V, König, JC, & Kühn, J. (2021). **First reported nosocomial outbreak of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in a pediatric dialysis unit**. *Clin Infect Dis*. 2021 Jan 27;72(2):265-270.
17. Krass, P, Zimbrick-Rogers, C, & Iheagwara, C. (2020). **COVID-19 Outbreak Among Adolescents at an Inpatient Behavioral Health Hospital. J Adolesc Health**. 2020;67(4):612. Epub 2020 Aug 11.
18. Brown, NE, Bryant-Genevier, J, Bandy, U. (2020). **Antibody Responses after Classroom Exposure to Teacher with Coronavirus Disease**. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(9) Epub 2020 Jun 29.
19. Grijalva, CG, Rolfes, MA, & Zhu, Y. (2020). **Transmission of SARS-COV-2 Infections in Households - Tennessee and Wisconsin, April-September 2020**. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(44):1631. Epub 2020 Nov 6.
20. Laws, RL, Chancey, RJ, & Rabold, EM. (2021). **Symptoms and Transmission of SARS-CoV-2 Among Children - Utah and Wisconsin, March-May 2020**. *Pediatrics*. 2021;147(1) Epub 2020 Oct 8.
21. Kim, J, Choe, YJ, & Lee, J. (2020), **Role of children in household transmission of COVID-19**. *Arch Dis Child*. 2021;106(7):709. Epub 2020 Aug 7.
22. Li, F, Li, YY, & Liu, MJ. (2021). **Household transmission of SARS-CoV-2 and risk factors for susceptibility and infectivity in Wuhan: a retrospective observational study**. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(5):617. Epub 2021 Jan 18.
23. Paul, LA, Daneman, N, & Schwartz, KL. (2021). **Association of Age and Pediatric Household Transmission of SARS-CoV-2 Infection**. *JAMA Pediatr*. 2021 Nov 1;175(11):1151-1158.
24. CDC COVID-19 Science brief. (2021). **Transmission of SARS-CoV-2 in K-12 schools and early care and education programs**. CDC.gov. Accessed 9 July 2021. https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/more/science-and-research/transmission_k_12_schools.html.
25. Lopez, AS, Hill, M, & Antezano, J. (2020). **Transmission Dynamics of COVID-19 Outbreaks Associated with Child Care Facilities - Salt Lake City, Utah, April-July 2020**. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(37):1319. Epub 2020 Sep 18.
26. Qiu, H, Wu, J, & Hong, L. (2020). **Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study**. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(6):689. Epub 2020 Mar 25.
27. Wong, J, Jamaludin, SA, & Alikhan, MF. (2020). **Asymptomatic transmission of SARS-CoV-2 and implications for mass gatherings**. *Influenza Other Respir Viruses*. 2020;14(5):596. Epub 2020 May 30.
28. Poletti, P, Tirani, M, & Cereda, D. (2021). **Association of Age With Likelihood of Developing Symptoms and Critical Disease Among Close Contacts Exposed to Patients With Confirmed SARS-CoV-2 Infection in Italy**. *JAMA Network Open*, 2021;4(3):e21,1085. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.1085.
29. Irfan, O, Muttalib, F, & Tang, K. (2021). **Clinical characteristics, treatment and outcomes of paediatric COVID-19: a systematic review and meta-analysis**. *Arch Dis Child*, 2021.

30. Stokes, EK, Zambrano, LD, & Anderson, KN. (2020). **Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22-May 30, 2020**. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 69(24):759.
31. LaRovere, KL, Riggs, BJ, & Poussaint, TY. (2021). **Neurologic Involvement in Children and Adolescents Hospitalized in the United States for COVID-19 or Multisystem Inflammatory Syndrome**. *JAMA Neurol*, 78(5):536.
32. Patel, A, & Jernigan, DB. (2020). **Initial Public Health Response and Interim Clinical Guidance for the 2019 Novel Coronavirus Outbreak - United States, December 31, 2019-February 4, 2020**. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 69(5):140.
33. Dinnes, J, Deeks, JJ, & Berhane, S. (2021). **Rapid, point-of-care antigen and molecular-based tests for diagnosis of SARS-CoV-2 infection**. *Cochrane Database Syst Rev*. 8(8):CD013705.
34. Fang, FC, Naccache, SN, & Greninger, AL. (2020). **The Laboratory Diagnosis of Coronavirus Disease 2019- Frequently Asked Questions**. *Clin Infect Dis*. 71(11):2996.
35. Centers for Disease Control and Prevention. (2022). **Interim Guidelines for COVID-19 Antibody Testing in Clinical and Public Health Settings**. Cdc.gov. Accessed 1 June 2022. https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/antibody-tests-guidelines.html.
36. Cheng, MP, Yansouni, CP, & Basta, NE. (2020). **Serodiagnostics for Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus 2 : A Narrative Review**. *Ann Intern Med*, 173(6):450.
37. Schnabel, A, Hedrich, CM. (2018). **Childhood Vasculitis**. *Front Pediatr* 2018;6:421.
38. Kanegaye, JT, Wilder, MS, Molkara D, et al. (2009). **Recognition of a Kawasaki disease shocksyndrome**. *Pediatrics* 2009;123(5):e783-9.
39. Jones, VG, Mills, M, Suarez, D, et al. (2020). **COVID-19 and Kawasaki Disease: Novel Virus and Novel Case**. *Hosp Pediatr*, 10(6):537-540.
40. Riphagen, S, Gomez, X, Gonzalez-Martinez, C, Wilkinson, N, & Theocharis, P. (2020). **Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic**. *Lancet*, 395(10237):1607-1608.
41. Centers for Disease Control and Prevention Health Alert Network (HAN). (2020). **Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)**. Cdc.gov. Accessed 5 September 2021. https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp.
42. Dufort, EM, Koumans, EH, Chow, EJ, Rosenthal, EM, & Muse, A. (2020). **Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State**. *N Engl J Med*. 2020;383(4):347. Epub 2020 Jun 29.
43. Feldstein, LR, Rose, EB, & Horwitz, SM. (2020). **Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents**. *N Engl J Med*. 2020;383(4):334. Epub 2020 Jun 29.
44. Carter, MJ, Fish, M, & Jennings, A. (2020). **Peripheral immunophenotypes in children with multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 infection**. *Nat Med*. 2020;26(11):1701. Epub 2020 Aug 18.
45. Verdoni, L, Mazza, A, & Gervasoni, A. (2020). **An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study**. *Lancet*. 2020;395(10239):1771. Epub 2020 May 13.
46. Godfred-Cato, S, Bryant, B, & Leung, J. (2020). **COVID-19-Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children - United States, March-July 2020**. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(32):1074. Epub 2020 Aug 14.

47. Belhadjer, Z, Méot, M, Bajolle, F, & Khraiche, D. (2020). **Acute Heart Failure in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in the Context of Global SARS-CoV-2 Pandemic**. *Circulation*. 2020;142(5):429. Epub 2020 May 17.
48. Mary Beth F, Son, & Kevin, Friedman. (2021). **Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) clinical features, evaluation, and diagnosis**. *UpToDate* 2021.
49. Wee Song, Yeoa, & Qin Xiang, Ng. (2020). **Distinguishing between typical Kawasaki disease and multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with SARS-CoV-2**. *Med Hypotheses*. 2020 Nov; 144: 110263.
50. Julie, Toubiana, Clément, Poirault, & Alice, Corsia. (2020). **Outbreak of Kawasaki disease in children during COVID-19 pandemic: a prospective observational study in Paris, France**. 2020 Jun 3;369:m2094. doi: 10.1136/bmj.m2094.

## English Abstract الملخص باللغة الإنكليزية

**Background:** With the increasing prevalence of COVID-19 around the world, and the similarity of its symptoms to the common respiratory symptoms that children have, we had to study its prevalence in children. And after COVID-19 prevalence, Kawasaki disease has increased and Kawasaki-like syndrome has emerged, which is known as Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C).

**Objective:** Studying the prevalence of COVID-19 in children who have common cold and respiratory symptoms, and to see if we can depend on antibody test in diagnosing COVID-19 whether it's a current or a recent infection. Alongside, studying the prevalence of COVID-19 in children who have Kawasaki disease and MIS-C to found out the relationship between COVID-19 and the outbreak of Kawasaki and MIS-C, while showing the clinical difference between classic Kawasaki and COVID-19 related Kawasaki.

**Methodology:** a prospective cohort observational study in Children University Hospital in Damascus between 1/7/2020 to 1/3/2021. It included 17 children who presented in symptoms similar to COVID-19, and 23 children who had met the criteria for Kawasaki and MIS-C.

**Findings:** We found out that there is high prevalence (%58) of COVID-19 in children who had common respiratory symptoms using RT-PCR, while the ratio was just %29 when we used the antibody test alone. The results show the false negative of antibody test (IgM and IgG) in diagnosing acute COVID-19 in the first 12 days after getting the infection, because we had only one child (%14) tested positive for both IgM and IgG of 7 children who had positive RT-PCR, while we had positive IgG test after 1 month for 7 of 7 (%100) who had positive RT-PCR. COVID-19 was more common in older children with an average 10.5 years. Fever, cough and fatigue were the most common symptoms.

For Kawasaki and MIS-C children, we found out that RT-PCR is positive in 3 of 23 children only (%13), and IgM tested positive in 1 child (%4.35), while IgG antibodies where positive in 15 children (%65.2). 16 children were older than 5 years old (%69.5). Females were infected twice as males. The most common symptoms were fever (%100) and gastrointestinal (GI) manifestations (especially abdominal pain).

**Conclusion:** This study confirms that it is important to do IgG test to diagnose a recent COVID-19 infection, while avoiding IgM and IgG tests to diagnose the current infection. It also confirms the occurrence of Kawasaki disease and MIS-C in a post-infectious process after COVID-19 infection, not in the acute phase. The clinical presentation is different from the classical Kawasaki disease in the frequent association with GI symptoms, hemodynamic instability, and myocarditis.

**Keywords:** Children, SARS-CoV-2, COVID-19, Antibody test, Kawasaki Disease, MIS-C, COVID-19 Symptoms.

**Syrian Arab Republic**

**Damascus University**

**Faculty of Medicine**

**Pediatric Department**

# Study Of The Prevalence Of COVID-19 Among Children By Antibodies

A dissertation submitted in partial fulfillment of the requirements for the degree of Master in Pediatrics' Infectious Diseases

**by**

**Kinan Mohammad Mawed**

**Supervisor**

**Assistant Prof. Groob Alkhayer**

2023