



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

**"ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΠΗΚΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΟΥΣ
ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ COVID-19"**

υπό

ΠΡΑΤΣΙΟΥ ΔΗΜΗΤΡΙΟΥ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗΣ

Ειδικευμένης Παιδιατρικής , Εξειδικευμένης Νεογνολογίας

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του
Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών
«Θρόμβωση και Αντιθρομβωτική Αγωγή»

Λάρισα, 2022

Επιβλέπουσα:

Βλαχάκη Ευθυμία, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Αιματολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. Βλαχάκη Ευθυμία, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Αιματολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης (*Επιβλέπουσα*)
2. Λευκού Ελευθερία Ελμίνα, Αιματολόγος, με εξειδίκευση στην Αιμόσταση-Θρόμβωση, Αιματολογία κήσεως
3. Τσιάρα Σταυρούλα, Παθολόγος, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογίας

Αναπληρωματικό μέλος:

Ματσάγκας Μιλτιάδης, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

Covid – 19 associated coagulopathy in paediatric patients

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ευχαριστώ θερμά την Κυρία Βλαχάκη Ευθυμία, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Αιματολογίας, Τμήματος Ιατρικής του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, για την επικοινωνιακή συνεργασία και την πολύτιμη επιστημονική καθοδήγηση που μου προσέφερε.

Ευχαριστώ επίσης θερμά τον Κύριο Μιλτιάδη Μασάγκα, Καθηγητή Αγγειοχειρουργικής, Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, καθώς και όλη την εκλεκτή ομάδα των διδασκόντων του μεταπτυχιακού προγράμματος για την εξαιρετική διεξαγωγή των διαλέξεων και για την ευκαιρία που μου δόθηκε να συμμετέχω σε μία υψηλού επιπέδου εκπαιδευτική διαδικασία.

Περίληψη

Η εμφάνιση του κορονοϊού που προκαλεί το σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο τύπου 2 (SARS-CoV-2), στα τέλη του 2019, οδήγησε στην παγκόσμια πανδημία μιας εξαιρετικά μεταδοτικής και σοβαρής νόσου που ονομάζεται νόσος του κορονοϊού 2019 (COVID-19). Στους ενήλικες ασθενείς έχει περιγραφεί σημαντική συχνότητα εμφάνισης επιπλοκών που έχουν σχέση με την πήξη. Η συχνότητα και η σοβαρότητα των διαταραχών της πήξης δεν έχουν μελετηθεί εκτενώς σε παιδιατρικούς πληθυσμούς με νόσο COVID-19. Η παρούσα ανασκόπηση θέλει να εξετάσει τις διαταραχές πήκτικότητας σε παιδιατρικούς ασθενείς με COVID-19, δεδομένου και των περιορισμένων πληροφοριών σε αυτή την ηλικιακή ομάδα. Πραγματοποιήθηκε εκτενής βιβλιογραφική αναζήτηση για τις λέξεις "COVID-19", "SARS-CoV-2", "child", "pediatric", "thrombosis", "multisystem inflammatory syndrome", και "coagulopathy". Συμπεριλήφθηκαν 92 άρθρα. Εξετάστηκαν νέες οντότητες όπως το πολυσυστηματικό φλεγμονώδες σύνδρομο σε παιδιά (MIS-C) και ιδιαίτερες υποομάδες όπως τα νεογνά και τα άτομα με συγγενείς διαταραχές πήξης. Εντοπίστηκαν διάφορες επιπλοκές της πήξης στο πλαίσιο της λοίμωξης με SARS-CoV-2. Διαφορές στις εργαστηριακές εξετάσεις πήξης ήταν συχνές και φαίνεται ότι σχετίζονται με τη βαρύτητα της νόσου. Ωστόσο, ιδίως σε ήπια μορφής λοίμωξη, φαίνεται ότι τα θρομβοεμβολικά συμβάντα είναι σπάνια σε παιδιατρικούς ασθενείς με λοίμωξη COVID-19 και MIS-C. Παρόλα αυτά, θα πρέπει να διατηρείται υψηλός δείκτης υποψίας ιδίως σε εφήβους, σε περιπτώσεις MIS-C και σε παιδιά με συννοσηρότητες.

Λέξεις- Κλειδιά:

COVID-19, SARS-CoV-2, κορονοϊός, παιδί, παιδιατρική, νεογνό, θρόμβωση, θρομβοεμβολή, πολυσυστηματικό φλεγμονώδες σύνδρομο, MIS-C, πήξη, πήκτικότητα,

Abstract

The emergence of coronavirus causing severe acute respiratory syndrome type 2 (SARS-CoV-2) in late 2019 led to a global pandemic of a highly contagious and severe disease called coronavirus disease 2019 (COVID-19). In adult patients, a significant incidence of coagulation-related complications has been described. The incidence and severity of coagulation disorders have not been extensively studied in pediatric populations with COVID-19 disease. This review aims to examine coagulation disorders in pediatric patients with COVID-19, given the limited information in this age group. An extensive literature search was performed with the words "COVID-19", "SARS-CoV-2", "child", "pediatric", "thrombosis", "multisystem inflammatory syndrome", and "coagulopathy". Ninety-two articles were included. New entities such as multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) and particular subgroups such as neonates and individuals with congenital coagulation disorders were considered. Various coagulation complications were identified in the context of SARS-CoV-2 infection. Differences in laboratory coagulation tests were common and seem to be related to disease severity. However, particularly in mild infection, it appears that thromboembolic events are rare in pediatric patients with COVID-19 and MIS-C infection. Nevertheless, a high index of suspicion should be maintained especially in adolescents, in MIS-C cases and in children with comorbidities.

Key words:

COVID-19, SARS-CoV-2, coronavirus, child, pediatric, newborn, thrombosis, thromboembolism, multisystem inflammatory syndrome, MIS-C, coagulopathy

Πίνακας Περιεχομένων

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή

1.1 Περιγραφή νόσου

1.2 Πολυσυστηματικό φλεγμονώδες σύνδρομο σε παιδιά

1.3 Περιγραφή τρόπων με τους οποίους επηρεάζεται ο πηκτικός μηχανισμός

1.4 Διαφορές επίδρασης COVID-19 σε ενηλίκους και παιδιά

1.5 Παρόμοιες δημοσιεύσεις που διαπραγματεύονται ερώτημα. Αναζήτηση βιβλιογραφίας για το θέμα πηκτικός μηχανισμός σε παιδιά και COVID-19

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 2 Μεθοδολογία

2.1 Στόχος μελέτης

2.2 Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού

2.2 Στρατηγική αναζήτησης ή περιγραφή μεθοδολογίας μελέτης

2.3 Εξαγωγή δεδομένων

Κεφάλαιο 3 Αποτελέσματα

Επιλογή μελετών ή περιγραφή χαρακτηριστικών ασθενών

Κεφάλαιο 4 Συζήτηση

Βιβλιογραφία

Ορισμοί

ACE2: Μετατροπικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης 2

ATIII: Αντιθρομβίνη III

aPTT: χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης

BNP: Εγκεφαλικό νατριουρητικό πεπτίδιο

COVID-19: Νόσος του κορονοϊού 2019

CRP: C-αντιδρώσα πρωτεΐνη

D-dimer: Δ-διμερή

DIC: Διάχυτη ενδαγγειακή πήξη

DVT: Εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση

ECMO: Extracorporeal membrane oxygenation

FVIII: Factor VIII

HIF: Παράγοντας που επάγεται από την υποξία

IL-1β: Ιντερλευκίνη-1β

IL-6: Ιντερλευκίνη 6

INR: International normalized ratio

MIS-C: Πολυσυστηματικό φλεγμονώδες σύνδρομο σε παιδιά

PCT: Προκαλσιτονίνη

PT: Χρόνος προθρομβίνης

SARS-CoV-2: Κορονοϊός που προκαλεί το σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο τύπου 2

TF: Ιστικός παράγοντας

TMPRSS2: Διαμεμβρανική πρωτεάση, σερίνη 2

TNF-α: Παράγοντας νέκρωσης όγκων-α

ΑΕΕ: Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

ΓΕΣ: Γαστρεντερικό σύστημα

HXMB: Ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους

ΜΕΘ: Μονάδα Εντατικής Θεραπείας

ΝΚ: Νόσος Kawasaki

ΟΕΜ: Οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου

ΠΕ: Πνευμονική εμβολή

ΤΚΕ: Ταχύτητα καθίζησης ερυθρών

Εισαγωγή

1.1 Περιγραφή νόσου

Ο κορονοϊός που προκαλεί το σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο τύπου 2 (SARS-CoV-2) εμφανίστηκε για πρώτη φορά στη Wuhan της Κίνας τον Δεκέμβριο του 2019 και συνεχίζει να εξαπλώνεται με ταχείς ρυθμούς, παρουσιάζοντας ένα ευρύ φάσμα σοβαρότητας από ασυμπτωματική φορεία έως πολυοργανική ανεπάρκεια και θάνατο.¹

Τα παιδιά δεν ήταν στο επίκεντρο του ενδιαφέροντος κατά τη διάρκεια αυτής της πανδημίας, δεδομένου ότι η κλινική πορεία του COVID-19 σε αυτή την ηλικιακή ομάδα είναι πιο ήπια σε σχέση με τους ενήλικες ασθενείς, αποτελώντας περίπου το 1% των εισαγωγών στο νοσοκομείο.² Κατά τη διάρκεια των πρώιμων σταδίων της πανδημίας, η πραγματική επίπτωση των παιδιατρικών λοιμώξεων COVID-19 μπορεί να είχε υποεκτιμηθεί λόγω του μεγάλου ποσοστού ασυμπτωματικών περιπτώσεων και του χαμηλού ποσοστού ανιχνευτικών εξετάσεων σε αυτές τις ηλικίες. Με την πάροδο του χρόνου φαίνεται ότι το σχετικό ποσοστό των παιδιατρικών κρουσμάτων αυξήθηκε. Στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής μέχρι τις 07/07/2022 έχουν δηλωθεί 13.836.132 θετικά παιδιατρικά περιστατικά COVID-19 που αποτελούν το 18.7% όλων των περιστατικών. Συγκεκριμένα την εβδομάδα από 30/06/2022 έως 07/07/2022 δηλώθηκαν 67,920 νέα περιστατικά που αποτελούσαν το 11.3% όλων των περιστατικών.³ Μελέτες αποκλειστικά παιδιατρικών ασθενών αναδεικνύουν τις εκδηλώσεις και τη σοβαρότητα της νόσου σε παιδιά που νοσηλεύονται. Ο αριθμός των παιδιών που τελικά χρειάζεται να νοσηλευτεί διαφέρει από μελέτη σε μελέτη αλλά γενικά είναι μικρός.⁴ Στις ΗΠΑ το ποσοστό νοσηλείας παιδιών με COVID-19 κυμάνθηκε από 0,7% (2/22) έως 3,8% (5/20) από τον Μάιο του 2020 έως τον Φεβρουάριο του 2022 με περίπου 0,01% ποσοστό θνητότητας.³ Παρόμοια ποσοστά αναφέρονται και σε μία συστηματική ανασκόπηση 65 άρθρων μέχρι τον Μάιο του 2020 με συνολικά 7480 παιδιά, η οποία έδειξε ότι οι περισσότερες λοιμώξεις ήταν ήπιες (42,5%) ή μέτριες (39,6%), με μόνο το 2% των ασθενών να έχει ανάγκη νοσηλείας στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ). Το ποσοστό θνητότητας ήταν 0,08% αλλά τα ποσοστά ήταν μεγαλύτερα για τα νεογνά.⁵

Σε αντίθεση, οι Götzinger F. και συν. σε μία ευρωπαϊκή μελέτη 582 ασθενών έδειξαν ότι το 62% των παιδιών χρειάστηκε να νοσηλευτεί σε νοσοκομείο και το 8% (13% αυτών που χρειάστηκε να εισαχθούν στο νοσοκομείο) χρειάστηκε να νοσηλευτεί σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ). Να σημειωθεί ωστόσο ότι το μεγάλο ποσοστό εισαγωγών μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι το 78% των διαγνώσεων έγινε ήδη σε τριτοβάθμιες δομές υγείας και το 25% των ασθενών είχαν προϋπάρχοντα προβλήματα υγείας. Τέσσερις ασθενείς απεβίωσαν. Η διαφορά αυτή ανάμεσα στην Ευρώπη και στις Η.Π.Α. οφείλεται στο ότι τα νούμερα και τα ποσοστά στις Η.Π.Α προέρχονται από συγκεντρωτικά δεδομένα από όλες τις πολιτείες, αντιστοιχούν σε πολύ μεγαλύτερο πληθυσμό και είναι πιο πρόσφατα (άρα υπάρχουν μεγαλύτερες πιθανότητες ο πληθυσμός να έχει εμβολιαστεί). Επιπρόσθετα, η μελέτη στην Ευρώπη αναφέρεται σε τριτοβάθμιες δομές υγείας όπου τα περιστατικά δεν είναι ενδεικτικά του συνολικού πληθυσμού.⁶

1.2 Πολυσυστηματικό φλεγμονώδες σύνδρομο σε παιδιά

Μια πολυσυστηματική φλεγμονώδης κατάσταση που μπορεί να εμφανιστεί σε παιδιά και εφήβους μετά από λοίμωξη με COVID-19 έχει αρχίσει να αναγνωρίζεται όλο και περισσότερο και να μελετάται ευρέως σε παγκόσμιο επίπεδο. Τον Μάιο του 2020

αναφέρθηκαν τα πρώτα περιστατικά παιδιών που είχαν νοσήσει πρόσφατα από COVID 19, τα οποία εμφάνισαν σοβαρή πολυσυστηματική νόσο με πυρετό, κοιλιακό άλγος, υπόταση, επιπεφυκίτιδα, αλλοιώσεις στον στοματικό βλεννογόνο, καρδιολογικά προβλήματα και σημαντικά αυξημένους δείκτες φλεγμονής. Το σύνδρομο αυτό ονομάστηκε πολυσυστηματικό φλεγμονώδες σύνδρομο σε παιδιά που σχετίζεται με COVID-19 (PIMS-TS / MIS-C).⁷ Η συγκεκριμένη κατάσταση μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή νόσο με μακροχρόνιες επιπλοκές. Το MIS-C είναι μια νέα μεταλοιμώδης οντότητα με κλινικά χαρακτηριστικά παρόμοια με τη νόσο Kawasaki (NK). Παρουσιάζεται με έντονη συστηματική φλεγμονή που επηρεάζει πολλαπλά όργανα.

Το πολυσυστηματικό φλεγμονώδες σύνδρομο στα παιδιά εκδηλώνεται ως σοβαρή και ανεξέλεγκτη φλεγμονώδης αντίδραση με συμμετοχή πολλών οργάνων, και αναπτύσσεται σε ένα μικρό ποσοστό παιδιών που έχουν μολυνθεί από SARS-CoV-2. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν επίμονο πυρετό, σοβαρά γαστρεντερικά συμπτώματα, βλεννογονίτιδα, καρδιαγγειακές εκδηλώσεις, δερματολογικά, αναπνευστικά και νευρολογικά προβλήματα.⁸ Στις καρδιαγγειακές εκδηλώσεις περιλαμβάνονται η υπόταση, η καρδιακή δυσλειτουργία, η μυοκαρδίτιδα και η περικαρδιακή συλλογή. Στις Ηνωμένες Πολιτείες περίπου ένα στα δύο περιστατικά θα χρειαστεί εισαγωγή στη ΜΕΘ.⁹

Αν και, όπως αναφέρθηκε, η νόσος έχει κάποια κοινά χαρακτηριστικά με τη NK, υπάρχουν διαφορές που διαχωρίζουν τις δύο οντότητες. Τα MIS-C εμφανίζεται συχνότερα σε μεγαλύτερα παιδιά και εφήβους και εμφανίζει πιο συχνά γαστρεντερικά προβλήματα, καρδιογενή καταπληξία και διαταραχές πήξης. Εργαστηριακά το MIS-C εμφανίζει θρομβοπενία, λεμφοπενία και αυξημένη φερριτίνη σε αντίθεση με την χαρακτηριστική θρομβοκυττάρωση της NK. Επίσης στο MIS-C παρατηρούνται πιο αυξημένα επίπεδα C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP), προκαλσιτονίνης (PCT), ιντερλευκίνης-6 (IL-6), τροπονίνης, D-dimer και εγκεφαλικού νατριουρητικού πεπτιδίου (BNP)^{10,11}. Μάλιστα σε σοβαρές περιπτώσεις MIS-C σε σχέση με ήπιες, εντοπίζονται σημαντικά υψηλότερα επίπεδα φερριτίνης, BNP, Δ-Διμερών (D-dimer) και κρεατινίνης και μια τάση προς αυξημένα επίπεδα CRP και ινωδογόνου.¹² Για να χαρακτηριστεί ένα περιστατικό MIS-C πρέπει να πληρούνται οι παρακάτω προϋποθέσεις: Παιδιά ή εφήβοι με εμπύρετο άνω από 38° C για πάνω από 24 ώρες με σημεία/συμπτώματα εμπλοκής τουλάχιστον 2 οργάνων, εργαστηριακές εξετάσεις που υποδεικνύουν συστηματική φλεγμονή και αποκλεισμό άλλης λοίμωξης. Πιο συγκεκριμένα, από τα σημεία και συμπτώματα που περιλαμβάνονται στα κριτήρια αναφέρονται τα ακόλουθα: 1. Εξάνθημα ή αμφοτερόπλευρη μη πυώδης επιπεφυκίτιδα ή σημεία φλεγμονής του βλεννογόνου (στόματος, χεριών ή ποδιών). 2. Υπόταση ή καταπληξία. 3. Χαρακτηριστικά μυοκαρδιακής δυσλειτουργίας, περικαρδίτιδας, βαλβιδοπάθειας ή διαταραχές στεφανιαίων αγγείων (συμπεριλαμβανομένων ευρημάτων υπερήχου ή αυξημένη τροπονίνη/BNP). 4. Στοιχεία υπερπηκτικότητας (επηρεασμένοι χρόνοι προθρομβίνης/PT ή/και ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης/PTT, αυξημένα D-dimer). 5. Οξεία γαστρεντερικά προβλήματα (διάρροια, έμετος ή κοιλιακό άλγος) Τα παραπάνω σημεία / συμπτώματα θα πρέπει να συνδυάζονται με ΟΛΑ από τα παρακάτω: Αυξημένοι δείκτες φλεγμονής, όπως ταχύτητα καθίζησης ερυθρών (ΤΚΕ), CRP ή PCT, απουσία άλλης

προφανούς μικροβιακής αιτίας φλεγμονής, συμπεριλαμβανομένης της βακτηριακής σήψης, παρουσία ενδείξεων λοίμωξης COVID-19 ή πιθανή επαφή με ασθενείς με COVID-19.¹³

Σε μετα-ανάλυση 2,290 παιδιατρικών ασθενών με MIS-C φάνηκε ότι τα ποσοστά νοσηλείας σε ΜΕΘ είναι 72.79% με τα ποσοστά καρδιογενούς καταπληξίας να ανέρχονται στο 55.68% και τα ποσοστά θνητότητας στο 1%. Παρόλο που τα ποσοστά νοσηλείας σε ΜΕΘ και τα ποσοστά καταπληξίας είναι μεγάλα, αν αντιμετωπιστεί εγκαίρως, το ποσοστό θνητότητας είναι χαμηλό.¹⁴

1.3 Περιγραφή τρόπων με τους οποίους επηρεάζεται ο πηκτικός μηχανισμός

Πολλαπλοί παράγοντες όπως η φλεγμονή, η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και του συμπληρώματος, η υπερπηκτικότητα, η διαταραχή του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης και η υποξαιμία διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεια των διαταραχών πηκτικότητας σε ασθενείς με νόσο COVID-19.¹⁵

Η σχέση μεταξύ της φλεγμονής και της ενεργοποίησης των προπηκτικών μονοπατιών είναι γνωστή. Ο ιστικός παράγοντας (TF), ως πρωταρχικός εκκινητής του καταρράκτη της πήξης, επάγεται σε μεγάλο βαθμό από φλεγμονώδεις κυτταροκίνες όπως ο παράγοντας νέκρωσης όγκων-α (tumor necrosis factor-α / TNF-α) στην κυτταρική επιφάνεια των λευκοκυττάρων και των ενδοθηλιακών κυττάρων. Έτσι, η έκφραση του TF σε φλεγμονώδεις καταστάσεις μπορεί να συμβάλλει σημαντικά σε μια υπερπηκτική κατάσταση.¹⁶

Όταν υπάρχει βλάβη του ενδοθηλίου και παρουσία των φλεγμονωδών κυτταροκινών ο TF στρατολογείται στην επιφάνεια των κυττάρων και στη συνέχεια οδηγεί στην επαγωγή μιας υπερπηκτικής κατάστασης. Λαμβάνοντας υπόψη τον σημαντικό ρόλο του ενδοθηλίου στη ρύθμιση της ινωδολύσης, η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου μπορεί να λειτουργήσει ως έναυσμα για την ανοσοθρόμβωση, με αποτέλεσμα την υπερπηκτικότητα σε ασθενείς με COVID-19.¹⁷

Φαίνεται ότι τα αιμοπετάλια είναι υπερδραστήρια σε ασθενείς με COVID-19. Ο SARS-CoV-2 έχει υψηλή συγγένεια με τους κυτταρικούς διαμεμβρανικούς υποδοχείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης 2 (ACE2). Τα αιμοπετάλια εκτός της παρουσίας της διαμεμβρανικής πρωτεάσης και της σερίνης 2 (Transmembrane protease, serine 2 / TMPRSS2) εκφράζουν υποδοχείς για το ACE2. Η πρωτεΐνη ακίδας του SARS-CoV-2 συνδέεται άμεσα με το ACE2 των αιμοπεταλίων και αυξάνει την ενεργοποίησή τους ενισχύοντας έτσι τη δημιουργία των θρόμβων. Εκτός από την ενεργοποίησή τους κατά τη διάρκεια της φλεγμονής, τα αιμοπετάλια ασκούν προφλεγμονώδεις επιδράσεις, καθώς δρουν ως σημαντικές πηγές προφλεγμονωδών κυτταροκινών όπως η ιντερλευκίνη-1β (IL-1β). Επίσης φαίνεται ότι υπάρχει αλληλεπίδραση μεταξύ των αιμοπεταλίων και των παραγόντων πήξης.¹⁸

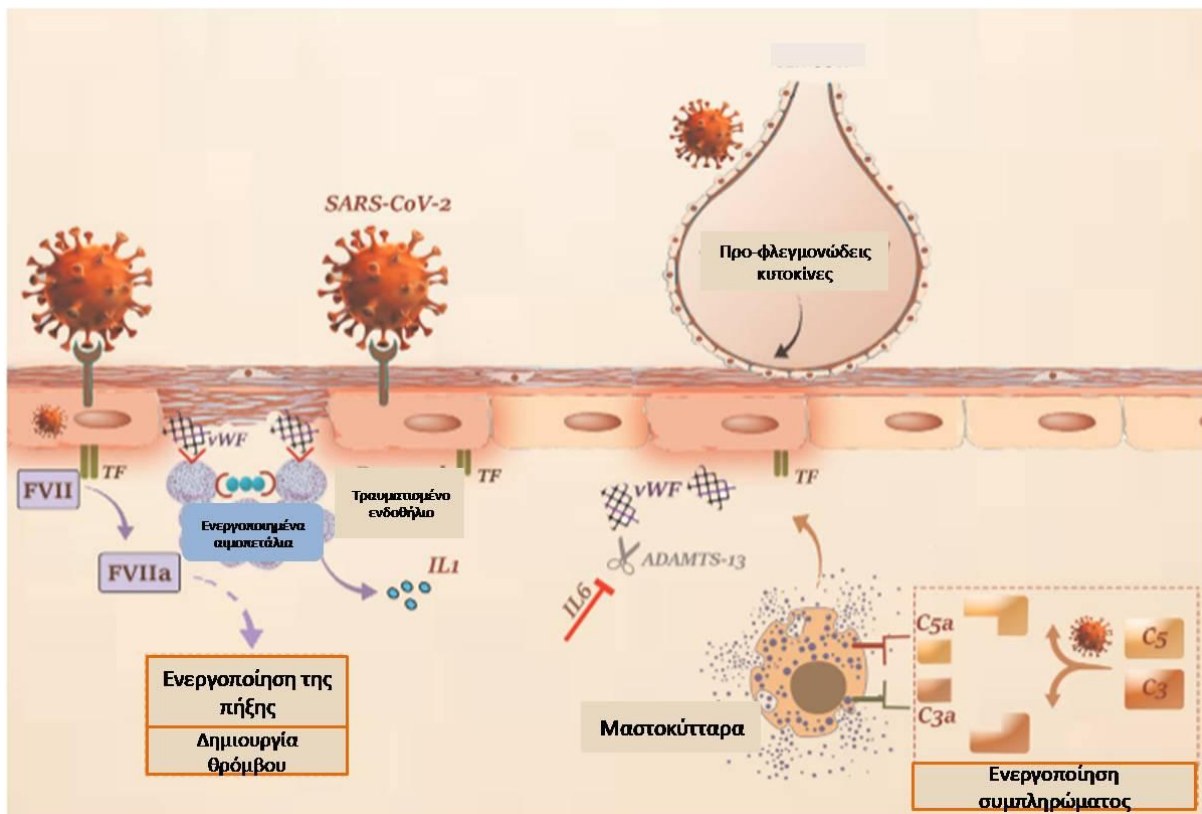
Το σύστημα συμπληρώματος είναι ένα μέρος του εγγενούς ανοσοποιητικού συστήματος που αποτελείται από διάφορες κυκλοφορούσες πρωτεΐνες. Οι πρωτεΐνες του συμπληρώματος C3

και C5 έχουν προφλεγμονώδη και προθρομβωτική δράση. Η αλληλεπίδραση μεταξύ των συστατικών του συμπληρώματος και της πήξης οδηγεί σε θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια, υπερπηκτική κατάσταση, αλλά και φλεγμονή κατά τη διάρκεια λοίμωξης COVID-19

Κατά τη διάρκεια λοίμωξης με COVID-19 το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης διαταράσσεται κάτι το οποίο έχει φανεί ότι σχετίζεται με την ενίσχυση του καταρράκτη πήξης και τον σχηματισμό μικροθρόμβων.

Η υποξαιμία είναι ένας άλλος πιθανός μηχανισμός που σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης σε ασθενείς με COVID-19. Η ενδοθηλιακή βλάβη και η υπερπηκτική κατάσταση λόγω COVID-19 επιδεινώνονται από την υποξαιμία μέσω της αύξησης του ιξώδους του αίματος και της ενεργοποίησης του παράγοντα που επάγεται από την υποξία (Hypoxia-inducible factor / HIF).¹⁹

Μία σύντομη σύνοψη των παραπάνω φαίνεται στην παρακάτω εικόνα



Σχέσεις μεταξύ φλεγμονής και ενεργοποίησης ενδοθηλιακών κυττάρων, αιμοπεταλίων και του συμπληρώματος στην επαγόμενη από COVID-19 πηκτικότητα.

Η ενεργοποίηση/βλάβη των ενδοθηλιακών κυττάρων πυροδοτείται μέσω πολλαπλών οδών, συμπεριλαμβανομένων των προφλεγμονωδών κυτταροκινών, της υποξίας και της ενεργοποίησης του συμπληρώματος. Τα τραυματισμένα ενδοθηλιακά κύτταρα απελευθερώνουν πολυμερή παράγοντα Von Willebrand (vWF), τα οποία με τη σειρά τους διεγείρουν την προσκόλληση και ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων. Τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια όχι μόνο εντείνουν τη φλεγμονή

μέσω της έκκρισης προφλεγμονωδών κυτταροκινών, αλλά παρέχουν επίσης επιφάνεια για τη δημιουργία συμπλόκων ενζύμου-παράγοντα-υποστρώματος σε όλο τον καταρράκτη πήξης. Η διάσπαση των C3 και C5 προκαλεί επίσης αποκοκκίωση των μαστοκυττάρων που έχει ως αποτέλεσμα αυξημένη έκφραση του ιστικού παράγοντα (TF) και βλάβη των ενδοθηλιακών κυττάρων.

1.4 Διαφορές επίδρασης COVID-19 σε ενήλικους και παιδιά

Σε σύγκριση με ενήλικες μεγαλύτερης ηλικίας, η σοβαρή ή θανατηφόρα νόσος COVID-19 είναι πολύ λιγότερο συχνή στα παιδιά και τους νεαρούς ενήλικες, με τα παιδιά να νοσούν πιο ήπια και να έχουν καλύτερη πρόγνωση. Αν και τα διαγνωστικά χαρακτηριστικά μπορεί να είναι παρόμοια με αυτά των ενηλίκων, οι παιδιατρικοί ασθενείς φαίνεται ότι εμφανίζουν λιγότερα συμπτώματα από το ανώτερο αναπνευστικό.²⁰ Αυτό διαφέρει από άλλες λοιμώξεις από ιούς του αναπνευστικού συστήματος, για τους οποίους τόσο ο επιπολασμός όσο και η σοβαρότητα είναι υψηλότεροι στα παιδιά. Επίσης, φαίνεται ότι λιγότεροι παιδιατρικοί ασθενείς χρειάζεται να νοσηλευτούν.³ Σε αυτό μπορεί να παίζει ρόλο και η διαφορά στην επίπτωση των συμπτωμάτων που έχουν σχέση με τις διαταραχές της πήξης στους δύο πληθυσμούς.

Στους ενήλικες με COVID-19, το συνολικό ποσοστό φλεβικής θρόμβωσης είναι περίπου 14% έως 27% και της αρτηριακής θρόμβωσης 2%, με υψηλότερα ποσοστά να παρατηρούνται σε ενήλικες που νοσηλεύονται στη ΜΕΘ.^{21,22,23} Σε αντίθεση τα ποσοστά θρομβοεμβολικών επεισοδίων στα παιδιά φαίνεται ότι δεν είναι συχνά (DVT 1.2%, AEE 0.82%).²⁴

Διάφορες παράμετροι έχουν προταθεί για να εξηγήσουν τη διαφορά που παρατηρείται μεταξύ παιδιών και ενηλίκων όσον αφορά τη σοβαρότητα του COVID-19.^{25,26}

Τα παιδιά έχουν ισχυρότερη βλεννογονική έμφυτη ανοσολογική απόκριση (που βοηθά στην απομάκρυνση του ιού), υψηλότερο αριθμό λεμφοκυττάρων, χαμηλότερα επίπεδα ουδετερόφιλων (τα οποία έχουν συσχετιστεί με μικροαγγειοπάθεια και θρόμβωση), ενώ έχουν εμβολιαστεί πιο πρόσφατα για άλλους μικροοργανισμούς γεγονός που μπορεί να έχει ενεργοποιήσει τον ανοσιακό μηχανισμό τους. Έχουν διαφορές στα επίπεδα των κυτταροκινών με μικρότερη τάση να αναπτύξουν καταιγίδα κυτταροκινών. Επίσης, φαίνεται να έχουν μεγαλύτερες συγκεντρώσεις α₂ - μακροσφαιρίνης (α₂-M), η οποία έχει αντιθρομβωτική δράση και επιδρά με άλλες κυτταροκίνες.^{27,28} Το ενδοθήλιο στα παιδιά είναι λιγότερο "φθαρμένο" σε σύγκριση με τους ενήλικες και το σύστημα πήξης διαφέρει. Ακόμα, ίσως τα παιδιά να έχουν μικρότερο αριθμό και διαφορετική κατανομή υποδοχέων ACE2 και TMPRSS2 σε διάφορες περιοχές του οργανισμού. Τέλος, είναι λιγότερο πιθανό να έχουν συνυπάρχουσες παθήσεις που έχουν φανεί ότι παίζουν σημαντικό ρόλο στην έκβαση της λοίμωξης COVID-19.²⁹

1.5 Παρόμοιες δημοσιεύσεις που διαπραγματεύονται ερώτημα. Αναζήτηση βιβλιογραφίας για το θέμα πηκτικός μηχανισμός σε παιδιά και COVID-19

Μελέτες σχετικά με τις επιπλοκές πήξης σε παιδιά με COVID-19 ή MIS-C περιλαμβάνουν μετα-αναλύσεις, συστηματικές ανασκοπήσεις, αναδρομικές και προοπτικές μελέτες (κάποιες από αυτές πολυκεντρικές και πολυεθνικές), σειρές περιστατικών και αναφορές περιστατικών. Επίσης, σε μελέτες με μεγάλο αριθμό περιστατικών που αξιολογούν παιδιά με COVID-19 ή MIS-C μπορεί να αναφέρονται περιστατικά θρομβώσεων χωρίς να δίνουν περισσότερα στοιχεία ή λεπτομέρειες (σχετικά με τον τύπο θρόμβωσης, την αντιμετώπιση και την έκβαση).

Μεθοδολογία

2.1 Στόχος μελέτης

Ο σκοπός της μελέτης είναι η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας όσον αφορά τις διαταραχές της πήξης σε παιδιατρικούς ασθενείς με λοίμωξη Covid-19.

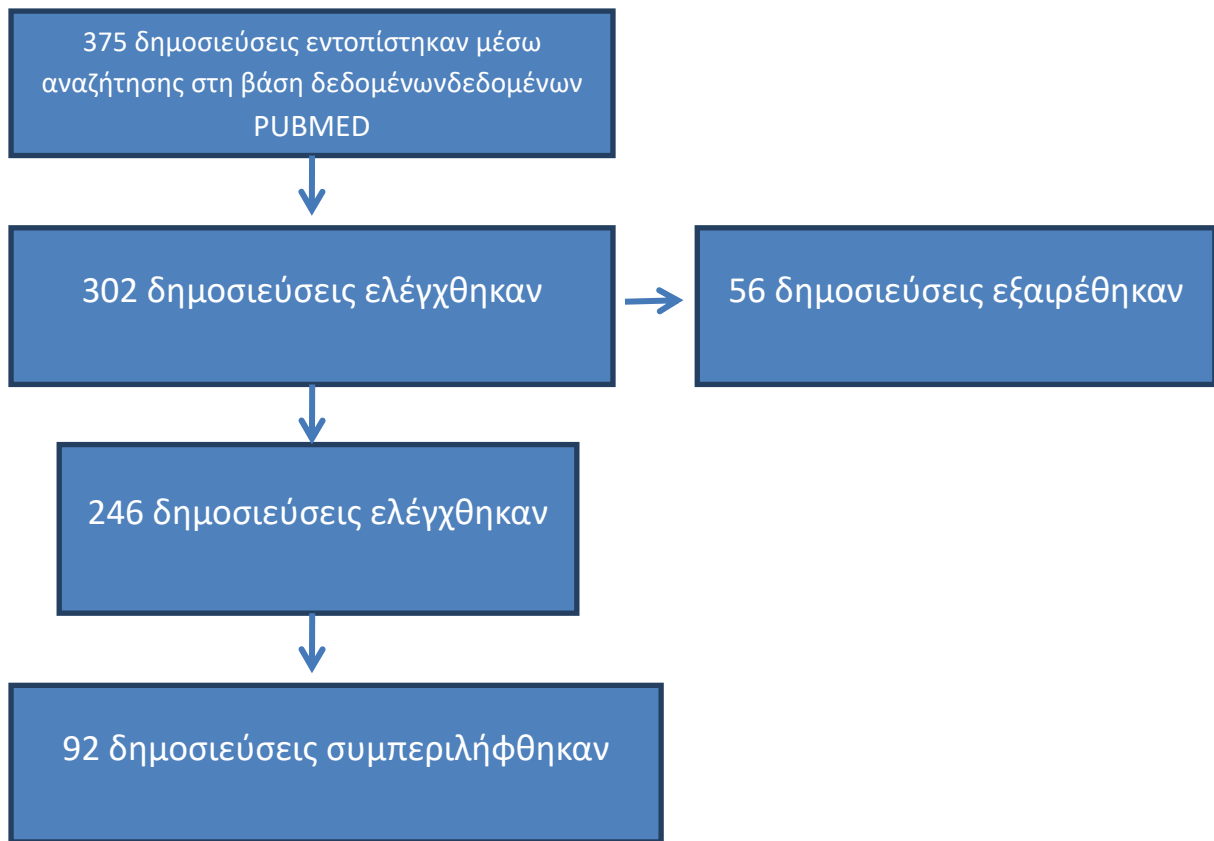
2.2 Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού

Οι μελέτες συμπεριλήφθηκαν εάν περιλάμβαναν παιδιατρικούς ασθενείς (κάτω των 21 ετών), που είχαν λοίμωξη COVID-19 και αφορούσαν κλινικές ή/και εργαστηριακές παραμέτρους της πήξης. Οι επιπλοκές της πήξης περιελάμβαναν μη φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές πήξης, αιμορραγία ή θρόμβωση. Η αναζήτηση περιορίστηκε σε άρθρα που δημοσιεύθηκαν στην αγγλική γλώσσα. Κριτήρια αποκλεισμού ήταν η απουσία λοίμωξης COVID-19, ή μελέτες που δημοσιεύθηκαν μόνο ως περιλήψεις, επιστολές ή πρακτικά συνεδρίων, ή μελέτες σε ζώα.

2.2 Στρατηγική αναζήτησης ή περιγραφή μεθοδολογίας μελέτης

Σχετικές δημοσιεύσεις που αφορούσαν την πηκτικότητα σε παιδιατρικό πληθυσμό εντοπίστηκαν μέσω αναζήτησης στη βάση δεδομένων PubMed χρησιμοποιώντας τις λέξεις-κλειδιά "COVID-19", "SARS-CoV-2", "child", "pediatric", "thrombosis", "multisystem inflammatory syndrome", και "coagulopathy", από την 01 Ιανουαρίου 2019 έως τις 20 Ιουλίου 2022. Εντοπίστηκαν 375 άρθρα από τα οποία 92 ήταν σχετικά με το ερώτημα της παρούσας εργασίας. Συμπεριλήφθηκαν μετα-αναλύσεις και συστηματικές ανασκοπήσεις, μελέτες κοορτής, σειρές περιστατικών, καθώς και περιγραφές περιστατικών.

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι οι ίδιοι ασθενείς με COVID-19 μπορεί να αναφέρονται σε περισσότερες από μία μελέτες.



Εικόνα 1: Διάγραμμα ροής αναζήτησης που δείχνει τις δημοσιεύσεις που αναζητήθηκαν με βάση τα κριτήρια συμπερίληψης και αποκλεισμού

2.3 Εξαγωγή δεδομένων

Ελέγχθηκαν τα πλήρη κείμενα και συγκεντρώθηκαν πληροφορίες σχετικά με τον τύπο της μελέτης, τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών, τον τύπο και την εντόπιση της αιμορραγίας ή της θρόμβωσης, τις εκβάσεις των περιστατικών, τους παθολογικούς εργαστηριακούς δείκτες και τη χρήση αντιπηκτικών ή/και αντισταμοπεταλιακών.

Κεφάλαιο 3 Αποτελέσματα

Επιλογή μελετών ή περιγραφή χαρακτηριστικών ασθενών

Η βιβλιογραφική ανασκόπηση απέδωσε 375 άρθρα και 92 από αυτά μετά από έλεγχο θεωρήθηκαν συναφή με το ερώτημα της μελέτης.

Βρέθηκαν 37 περιγραφές περιστατικών, 15 σειρές περιστατικών, 29 μελέτες κοόρτης (7 προοπτικές και 22 αναδρομικές), 8 συστηματικές ανασκοπήσεις και 3 μετα-αναλύσεις. Το εύρος των ηλικιών κυμαίνονταν από μερικές ημέρες μέχρι 21 ετών. Ο ακριβής αριθμός των περιστατικών δεν μπορεί να υπολογιστεί καθώς είναι πιθανό ότι τα ίδια περιστατικά αναφέρονται σε πολλαπλές μελέτες. Τριάντα εννέα μελέτες (42,39%) ανέφεραν περιστατικά MIS-C και κάποιες από τις μελέτες αναφέρονταν σε συνοσηρότητες των ασθενών.

Η θέση θρομβώσεων που περιγραφόταν πιο συχνά ήταν το κεντρικό νευρικό σύστημα (ισχαιμικά αγγειακά επεισόδια ή θρόμβωση σηραγγώδους κόλπου - θρόμβωση φλεβωδών κόλπων) (αναφορά σε 21 μελέτες), η πνευμονική εμβολή (ΠΕ) (αναφορά σε 15 μελέτες), η εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση (DVT) (αναφορά σε 14 μελέτες), και οι ενδοκαρδιακοί θρόμβοι (αναφορά σε 8 μελέτες). Όσο αφορά στα περιστατικά αιμορραγιών δεν αναφέρονταν τόσο συχνά (11 μελέτες με δερματολογικές εκδηλώσεις, αιμορραγία κεντρικού νευρικού ΓΕΣ, αιμόπτυση, μηνορραγία). Δερματολογικής φύσεως προβλήματα που είχαν σχέση με την πήξη αναφέρονται σε 5 μελέτες. Αν και ο εργαστηριακός έλεγχος δεν ήταν γνωστός για όλα τα περιστατικά, η πιο συχνή εργαστηριακή ανωμαλία ήταν η αύξηση των D-Dimer που βρέθηκε σε 47 μελέτες, η αύξηση του ινωδογόνου (19 μελέτες) και παρατάσεις χρόνων πήξεως (18 μελέτες). Η πιο συχνή θεραπεία είτε ως προφύλαξη ή στην περίπτωση θρόμβωσης ήταν η χρήση ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους (HXMB) (39 μελέτες) ακολουθούμενη από τη χρήση ασπιρίνης (12 μελέτες) (ιδίως σε περιπτώσεις MIS-C). Ωστόσο, τα ποσοστά χορήγησης αντιπηκτικής αγωγής ήταν μικρά <15%. Στη μεγαλύτερη πλειοψηφία η έκβαση των περιστατικών ήταν πολύ καλή, με θνητότητα <1-2% στις περισσότερες μελέτες, ακόμα και σε πιο σοβαρά περιστατικά.

Συγγραφείς	Τύπος μελέτης	Αριθμός ασθενών	MI S-C	Κλινική εκδηλώσεις	Εργαστηριακές ανωμαλίες	Αντιπηκτική αγωγή	Ενδιαφέροντα σημεία
Del Borrello ³⁰	3	36	6/36	Δεν παρατηρήθηκαν θρομβωτικές ή αιμορραγικές διαταραχές	Αυξημένα D-dimer	Προφυλακτική ΗΧΜΒ 6 ασθενείς (14%)	Κανένας θάνατος
Zimmerman ³¹	2	333	0	N/A	Αυξημένα D-dimer	N/A	
Colmenero ³²	5	7	0	Χιωνίστρες	N/A	N/A	
Lee ³³	4	28	28	N/A	Θρομβοπενία, αυξημένα D-dimer	N/A	0% θνησιμότητα
Zaffanello ³⁴	2	19	4/19	ΠΕ, DVT, ΓΕΣ	Αυξημένα D-dimer	ΗΧΜΒ	1/19
Beslow ³⁵	4	971	N/A	Ισχαιμικό ΑΕΕ 8/971 (0.82%) (1.9%) 8/ 971 (0.82%)	N/A	N/A	7/8 παράγοντες κινδύνου
Al-Ghafry ³⁶	4	8	N/A	N/A	Θρομβοπενία (13%), παράταση PT (50%), αυξημένα D-dimer (75%) και αυξημένο ινωδογόνο (88%)	ΗΧΜΒ	
Ahmed ³⁷	2	662	662	Πετέχιες, αιματέμεση	Αυξημένα D-dimer (58,4%), θρομβοπενία (0,4%), αυξημένο ινωδογόνο (44,5%), παράταση PT (28,2%)	Θεραπευτική ΗΧΜΒ (3,4%), θεραπευτική ΗΧΜΒ (25,6), ασπιρίνη (13,7%)	1,7% θνητότητα
Carter ³⁸	3	25	Ναι		Αυξημένα D-Dimer		
Aguilera-Alonso ³⁹	3	537	47 (8.8%)	DVT, CVS, ΠΕ, 0,7% (1,1% των νοσηλευόμενων ασθενών)	Αυξημένα D-dimer (31,47%)	ΗΧΜΒ 5,4% (Προφύλαξη 82,8 θεραπευτικά 17,2%)	3/4 έφηβα κορίτσια. Συνοσηρότητες
Feldstein ⁴⁰	4	186	186	DVT 8 (0,04)	N/A	N/A	2% θνητότητα
McDaniell ⁴¹	2	48,332	4560	172 κεντρικού νευρικού 24 ΠΕ, 3 DIC 347 πετέχιες 39 αιμορραγία ΚΝΣ 8 αιματέμεση	Αυξημένα D-dimer σε 3120 ασθενείς σε 71 μελέτες. Αυξημένο ινωδογόνο σε 1774 ασθενείς, θρομβοπενία σε 1133 ασθενείς, θρομβοκυττάρωση σε 279 ασθενείς Παράταση PT σε 241 ασθενείς.	ΗΧΜΒ + ασπιρίνη συνολικά σε 3124 ασθενείς. Θεραπευτική αγωγή σε 1632	
Zhao ⁴²	1	1735	787	N/A	Αυξημένα D-dimer	N/A	

Minen ⁴³	5	2		Θρόμβος δεξιού κόλπου, θρόμβος μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας	Αυξημένο ινωδογόνο	Θεραπευτικά-FXa, θεραπευτική ΗΧΜΒ	ECMO
Valverde ⁴⁴	4	286	286	N/A	Αυξημένα D-dimer στο 90% (έγινε έλεγχος στο 67%). Θρομβοπενία 26%	Ασπιρίνη 212 ασθενείς (74.1%). ΗΧΜΒ 108 ασθενείς (37.8%);	0% θνητότητα
Buonsenso ⁴⁵	4	316	59 (18.7%)	3 (0.9%) θρομβοεμβολικό επεισόδιο, 2 (0.6%) αιμορραγικά επεισόδια	Αυξημένα D-dimer, Αυξημένο ινωδογόνο, θρομβοπενία, παράταση aPTT	N/A	0.9% θνητότητα Συνοσηρότητα 113 (35.8%)
Mitchell ⁴⁶	5	27		7 (26%) θρομβοεμβολικά επεισόδια 3 DVT, 4 ΠΕ	Αυξημένα D-dimer σε 25 ασθενείς (93%)	3/8 (38%) που λάμβαναν προφυλακτική ΗΧΜΒ ανέπτυξαν θρόμβους	4 (15%) θνησιμότητα 100% συνοσηρότητες
El Hachem ⁴⁷	5	19		Χιονίστρες, μικροαιμορραγίες	N/A	N/A	
Ben-Shimol ⁴⁸	3	1007	56	N/A	Αυξημένα D-dimer, θρομβοπενία	N/A	
Noni ⁴⁹	3	223	0	Κανένα θρομβοεμβολικό επεισόδιο	203 (92.4%) είχαν τουλάχιστον μία παθολογική τιμή και 46 (20.6%) τουλάχιστον 3. 188 (84.3%) αυξημένα D-dimer levels, 81 (36.3%) παθολογικές τιμές PT, 46 (20.6%) παθολογικά επίπεδα FVIII, 28 (12.6%) παθολογικές τιμές aPTT, 27 (12.1%) μειωμένα επίπεδα ATIII, και 19 (8.5%) αυξημένο ινωδογόνο	Προφυλακτική ΗΧΜΒ 7 ασθενείς (3.1%)	15.7% συνοσηρότητες
Kaushik ⁵⁰	4	33	33	N/A	Αυξημένα D-dimer	100% έλαβαν αγωγή. Προφυλακτική ΗΧΜΒ 5 (15%), θεραπευτική ΗΧΜΒ 27 (82%), κλασική ηπαρίνη θεραπευτική δόση 1 ασθενής (3%).	Συνοσηρότητες σε 16 ασθενείς (48%)
Çakma	3	31	6	Μικροαιμορραγίες	N/A	ΗΧΜΒ 2 (8%)	

k ⁵¹								
Vitaliti ⁵²	1	1128	544	7.35% θρομβοεμβολικά επεισόδια	N/A	N/A		
Bottari ⁵³	5	3	N/A	3/3 μικροαγγειακή δυσλειτουργία 1/3 DVT	N/A	N/A		1/3 θνησιμότητα
Marinho ⁵⁴	6	1	0	Θρόμβοι πλακούντα	N/A	N/A		Θάνατος εμβρύου
Campi ⁵⁵	6	1	0	Θρόμβωση σηραγγώδους κόλπου	N/A	N/A		Νεογνό
Dhanalakshmi ⁵⁶	4	19	19	N/A	Παθολογικές τιμές (PT, APTT και INR) σε 11/15 (73%) και αυξημένα D-dimer σε 13/14 (92.8%) των ασθενών	N/A		0% θνησιμότητα
de Marcellus ⁵⁷	6	1	0	DVT και AEE	Θρομβοπενία, αυξημένο ινωδογόνο, αυξημένα D-dimer	HXMB		Θάνατος
Aronoff ⁵⁸	2	505	505	Πνευμονική εμβολή 8 (1,5%) ασθενείς	Αυξημένα D-dimer 79 (15,64%), αυξημένο ινωδογόνο 122 (24%)	Θεραπευτική HXMB 197 (39%), ασπιρίνη 73 (14.4%)		Θνητότητα 1,4%
Sindwani ⁵⁹	6	1	0	N/A	Αυξημένα D-dimer. Υπερπηκτικότητα στην θρομβοελαστογραφία			Μετά από μεταμόσχευση ήπατος
Menon ⁶⁰	2	33	33	11 ασθενείς εγκεφαλικά έμφρακτα, 2 ενδοκαρδιακοί θρόμβοι, 2 DVT, 2 ΠΕ, 2 σπληνικά έμφρακτα		Θεραπευτική HXMB (12%) Κλασική ηπαρίνη (15%) Προφυλακτική HXMB 13/33		9% θνητότητα
Aghaei Moghadam ⁶¹	6	1	0	Θρόμβος από άνω κοίλη φλέβα μέχρι ΔΕ κόλπο	Αυξημένα D-dimer Αυξημένο ινωδογόνο	HXMB		Οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ALL)
Bourgeois ⁶²	4	671	N/A	N/A	Αυξημένα D-dimer και ινωδογόνο.	N/A		
Nomura ⁶³	5	5	N/A	3/5 θρομβοτική μικροαγγειοπάθεια σε σε βιοψία νεφρού	N/A	N/A		
Kanbuoglu ⁶⁴	3	37	N/A	Όχι θρομβοεμβολικά ή αιμορραγικά συμβάντα	Αυξημένο PT Αυξημένα D-dimer	N/A		Νεογνά
Williams ⁶⁵	1	833	833	N/A	Αυξημένα D-dimer 439 (52,7%), θρομβοπενία 175(21%), αυξημένο ινωδογόνο 284(34%)	Θεραπευτική HXMB 248 (29,7%), ασπιρίνη 152 (18,2%)		
Sattler ⁶⁶	6	1		Μηνορραγία	Παθολογικά PT, aPPT, D-dimer, θετικό lupus anticoagulant	HXMB		Glanzmann thrombasthenia
Al-	5	40	40	Κανένα	Αυξημένα D-dimer	HXMB		

Ghafry ⁶⁷				θρομβοεμβολικό ή αιμορραγικό επεισόδιο			
Butters ⁶⁸	4	68	68	N/A	Αυξημένα D-dimer	N/A	
Cai ⁶⁹	5	5		Υποσκληρίδιος αιμορραγία 1 ασθενής (20%)	Αυξημένα D-dimer, θρομβοπενία, παράταση PT και PTT	N/A	
Önal ⁷⁰	4	37		N/A	Αυξημένα D-dimer	N/A	
Brönmann ⁷¹	6	1		Ισχαιμικός πριαπισμός	N/A	Προφυλακτική ΗΧΜΒ	
Marinescu ⁷²	6	1		Διάχυτες πετέχειες και εκχυμώσεις	Θρομβοπενία	N/A	Θρομβοπενική πορφύρα
Gupta ⁷³	4	68	28 (41.2%)	N/A	Θρομβοπενία	N/A	
Dorgaleh ⁷⁴	6	1		Αιμορραγία ΓΕΣ	Παράταση PT και aPTT)	N/A	Συγγενής ανεπάρκεια παράγοντα X (FX)
Kline ⁷⁵	5	32	32	N/A	Αυξημένα D-dimer	N/A	
Whitworth ⁷⁶	4	853	138	Θρομβοεμβολικά επεισόδια σε 19 ασθενείς (2,2%) 11 DVT, 3 ΠΕ, 3 ενδοκαρδιακοί θρόμβοι, 1 ΑΕΕ, 1 θρόμβος σηραγγώδους κόλπου	Αυξημένα D-dimer, αυξημένο ινωδογόνο, θρομβοπενία	N/A	Συνολική θνητότητα 2.3% (13 of 564), αλλά 28% (5 of 18) σε ασθενείς με θρομβοεμβολικά επεισόδια.
Hussain ⁷⁷	6	1		DVT, ΠΕ, αιμόπτυση και επίσταξη	Παράταση PT και PTT	Ασπιρίνη, ΗΧΜΒ	
Saleh ⁷⁸	4	43		Κανένα	Αυξημένα D-dimer. Αυξημένο ινωδογόνο και FVIII	ΗΧΜΒ σε 6 ασθενείς (14%)	Συνοσηρότητες σε 26 ασθενείς (60.5%)
Theoharis ⁷⁹	5	20	20	OEM	N/A	N/A	
Sun ⁸⁰	4	36		1 (2,7%) DIC	Αυξημένα D-dimer 7 (19,4%)		
Visweswaran ⁸¹	6	1		Φλεβική γάγγραινα. ΠΕ, DVT λαγόνιας φλέβας, ανακοπή	Αυξημένα D-dimer, παράταση PT, PTT, αυξημένη δραστηριότητα FVIII	ΗΧΜΒ	Θρομβόλυση κατά τη διάρκεια της οποίας έλαβε ECMO
Ravindra ⁸²	6	1	1	Απόφραξη της αριστερής μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας	N/A	N/A	
García-Gil ⁸³	6	1		Εξάνθημα θρομβωτικής αγγειοπάθειας	N/A	N/A	
Cinteză ⁸⁴	6	1	1	OEM	Αυξημένα D-dimer	ΗΧΜΒ	
Turbin ⁸⁵	5	2		Θρομβοφλεβίτιδα της δεξιάς άνω οφθαλμικής	N/A	ΗΧΜΒ	

				φλέβας			
Jillella ⁸⁶	6	1		Θρόμβωση αριστερή καρωτίδας	N/A	N/A	Θρομβεκτομή
Blazkova ⁸⁷	6	1		Υποσκληρίδιο αιμάτωμα, θρόμβωση σηραγγώδους κόλπου	N/A	HXMB	Νεογνό
Saleh ⁸⁸	4	398	40	1.25% DVT	Αυξημένα D-dimer	N/A	
Cursi ⁸⁹	6	1		Θρόμβωση σηραγγώδους κόλπου	N/A	N/A	Νεογνό
Amonkar ⁹⁰	6	1	1	Θρόμβος αορτής, γάγγραινα κάτω άκρου	N/A	Ασπιρίνη	Νεογνό
Bigdelian ⁹¹	6	1		Θρόμβος δεξιού κόλπου	Παράταση PT	N/A	
Anvekar ⁹²	6	1		Θρόμβωση σηραγγώδους κόλπου	Αυξημένα D-dimer, αυξημένη δράση Factor VIII	HXMB	
Persson ⁹³	6	1		Θρόμβωση στεφανιαίων, OEM	Αυξημένα D-dimer	Ασπιρίνη, κλασική ηπαρίνη	Έφηβος, χωρίς προδιαθεσικούς παράγοντες
Flood ⁹⁴	6	1		Θρόμβος δεξιού κόλπου, υποσκληρίδιος αιμορραγία	Αυξημένα D-dimer, αυξημένο ινωδογόνο, παράταση aPTT	Θεραπευτική HXMB	ECMO
Bin Ali ⁹⁵	6			Μαζική ΠΕ με πνευμονικό έμφακτο	Αυξημένα D-dimer	HXMB	
Siracusa ⁹⁶	2	59	32/59	4 (6,7%) ΑΕΕ, 3 (5%) ενδοκρανιακή αιμορραγία, 1 (1,67%) θρόμβωση σηραγγώδους κόλπου, 1 (1,67%) υπαραχνοειδή αιμορραγία	N/A	N/A	
Essaje ⁹⁷	6	1		ΑΕΕ, Θρόμβωση σηραγγώδους κόλπου	Αυξημένα D-dimer Αυξημένο ινωδογόνο	Ασπιρίνη	
Ouarradi ⁹⁸	6	1		Αμφοτερόπλευρη ΠΕ με ενδοκαρδιακό θρόμβο	Αυξημένα D-dimer	HXMB	
Silvestri ⁹⁹	6	1		ΑΕΕ, Θρόμβωση σηραγγώδους κόλπου	Αυξημένα D-dimer Αυξημένο ινωδογόνο	HXMB	
Hoang ¹⁰⁰	2	7780	N/A	1 (0,01%) Αμφότερη ΠΕ (1)	Αυξημένα D-dimer	5 ασθενείς ροφυλακτική HXMB, 27 ασθενείς θεραπευτική HXMB, 8 ασπιρίνη	
Chaubal ¹⁰¹	6	1	0	Θρόμβωση άνω μεσεντέριας αρτηρίας	N/A	HXMB	
Vallejo ¹⁰²	5	2	0	Θρόμβωση σηραγγώδους κόλπου	N/A	N/A	
Krasic ¹⁰³	6	1	1	Ενδοκαρδιακή θρόμβωση	Αυξημένα D-dimer	N/A	
Ankol	4	30	30	Κανένα	N/A	17 (57%)	

a ¹⁰⁴				θρομβοεμβολικό επεισόδιο 6 ασθενείς (20%) αιμορραγικά επεισόδια κανένα σοβαρό		ασπιρίνη + HXMB, 5 (17%) μόνο ασπιρίνη 3 (10%) μόνο HXMB	
Foronda ¹⁰⁵	6	1	0	ΠΕ	Αυξημένα D-dimer		
Tehseen ¹⁰⁶	4	985	288	Θρομβώσεις 10 (1%) Αιμορραγίες 16 (1.7%) Θρομβώσεις και αιμορραγίες 2 (0.2%)	Αυξημένα D-dimer	N/A	11 (1.2%), συνοσηρότητες
Schroder ¹⁰⁷	6	1	1	Θρόμβος στην αριστερή κοιλία	N/A	N/A	
Ioannidou ¹⁰⁸	6	1		DVT, ΠΕ	Αυξημένα D-dimer, αυξημένο ινωδογόνο, Παράταση PT	HXMB	Θεραπεία με αναστολέα αρωματάσης
Minen ¹⁰⁹	5	2	2	Έμφρακτο μέσης εγκεφαλικής 1, θρόμβος δεξιού κόλπου 1	N/A	Θεραπευτικό anti-FXa (2), Θεραπευτική HXMB	
Petters ¹¹⁰	6	1	1	Θρόμβωση πυλαίας φλέβας	Αυξημένα D-dimer, αυξημένο ινωδογόνο	HXMB	Ασθενής που είχε υποβληθεί σε μεταμόσχευση
Cohen ¹¹¹	4	543	0	9 (1.7%) ΠΕ 5 (0,92%) DVT	Αυξημένα D-dimer	N/A	Επεισόδια σε παχύσαρκους εφήβους
Appavu ¹¹²	5	2		AEE	Αυξημένα D-dimer, αυξημένο ινωδογόνο, αυξημένη δράση FVIII (1)	Θεραπευτική δόση ασπιρίνης, θεραπευτική δόση HXMB	
Espanol ¹¹³	6	1	1	Θρόμβωση φλοιώδους φλέβας	N/A	N/A	Δρεπανοκυτταρική νόσος
Licciardi ¹¹⁴	5	2	2	Πετέχειες	Αυξημένα D-dimer , θρομβοπενία	N/A	
Dufort ¹¹⁵	4	99	99	1 (1%) AEE	Αυξημένα D-dimer	N/A	
Zachariah ¹¹⁶	4	50	N/A	N/A	Θρομβοπενία	N/A	
Marhani ¹¹⁷	5	4	0	Κανένα	1/4 αυξημένα D-dimer 3/4 παράταση PT, aPTT		Θαλασσαιμία
Ippolito Bastidas ¹¹⁸	6	1	0	Ινιακή ενδοεγκεφαλική αιμορραγία, θρόμβωση σηραγγώδους κόλπου, DIC, αμφοτερόπλευρη ΠΕ και αμφοτερόπλευρη DVT των μηριαίων και λαγονίων φλεβών	Αυξημένα D-dimer, θρομβοπενία, χαμηλό ινωδογόνο,	Κλασική ηπαρίνη	Χωρίς συνοσηρότητα
Tiwari ¹¹⁹	6	1	1	AEE	Αυξημένα D-dimer, παράταση PT	HXMB	
Schulz	6	1	0	Θρόμβωση της	Παράταση aPTT,	Alteplase,	Νεογνό

e-Schiap pacass e ¹²⁰				πνευμονικής αρτηρίας	Παράταση PT	HXMB	
Davies ₁₂₁	4	78	78	3 (4%) θρόμβωση	Αύξηση D-dimer	7 (9%) θεραπευτική αγωγή 32 (41%) προφυλακτική αγωγή	

1-Μέτα-ανάλυση, 2-Ανασκόπηση, 3-Προοπτική μελέτη κοόρτης, 4-Αναδρομική μελέτη κοόρτης, 5-Σειρές περιστατικών, 6-Αναφορά περιστατικού

Πίνακας 1: Περίληψη όλων των άρθρων που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη.

Συζήτηση

Η ανασκόπηση εντόπισε 92 άρθρα με παιδιατρικούς ασθενείς που είχαν διαταραχές πήξης στο πλαίσιο λοίμωξης COVID-19. Υπήρχαν τόσο θρομβοεμβολικά όσο και αιμορραγικά επεισόδια κάτι το οποίο δείχνει την πολυπλοκότητα της διαχείρισης των περιστατικών. Οι κλινικές εκδηλώσεις μπορεί να ήταν από οποιοδήποτε σύστημα. Συνολικά φαίνεται ότι σε σχέση με τον υγιή παιδιατρικό πληθυσμό η πιθανότητα εμφάνισης θρομβοεμβολικών επεισοδίων είναι μεγαλύτερη αλλά όχι κατά πολύ. Οι εκβάσεις είναι γενικά καλές ακόμα και σε πιο σοβαρές καταστάσεις όπως το MIS-C. Οι συνοσηρότητες είναι συχνές σε άτομα που εμφανίζουν διαταραχές πήξης και θρομβοεμβολικά επεισόδια αλλά δεν είναι απαραίτητο ότι πρέπει να υπάρχουν συνοσηρότητες για ανάπτυξη θρομβοεμβολικού επεισοδίου. Η χρήση αντιπηκτικής αγωγής, ιδίως προφυλακτικά, δεν ήταν συχνή.⁴¹

Ποσοστά θρομβώσεων

Οι COVID-19 και MIS-C σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης σε παιδιά και εφήβους, ακόμη και σε σύγκριση με άλλα νοσηλευόμενα ή βαρέως πάσχοντα παιδιά. Τα περιστατικά θρομβώσεων είναι πιο συχνά σε εφήβους, άτομα που έχουν παράγοντες κινδύνου και ασθενείς με σοβαρή νόσο. Ωστόσο, ακόμα και σε αυτό τον πληθυσμό, τα περιστατικά δεν είναι συχνά.³⁴

Αν και έχουν αναφερθεί θρομβώσεις σχεδόν σε όλα τα ανθρώπινα όργανα, οι πιο συχνές θρομβοεμβολικές επιπλοκές είναι DVT, ΠΕ, ΑΕΕ, ενδοκαρδιακοί θρόμβοι, θρόμβοι σηραγγώδους κόλπου.⁴¹

Τα ποσοστά θρομβώσεων σε παιδιατρικούς ασθενείς πριν την εποχή του COVID-19 είχαν εκτιμηθεί περίπου σε 0,58% με τους εφήβους να έχουν τα μεγαλύτερα ποσοστά (0,94%).¹²² Οι μελέτες που αναλύθηκαν ανέφεραν ποσοστά από 0-26%.

Σε μία αναδρομική μελέτη 814 περιστατικών με COVID-19 τα ποσοστά θρομβώσεων ήταν 0.7% σε ασυμπτωματικούς ασθενείς, 2.1% σε συμπτωματικούς ασθενείς και 6.5% σε ασθενείς με MIS-C (συνολικά 2,3%).⁷⁶ Οι ασυμπτωματικοί ασθενείς έχουν μικρή πιθανότητα ανάπτυξης θρομβώσεων (0,7%) με τους δύο ασθενείς που ανέπτυξαν θρόμβους να έχουν άλλους παράγοντες κινδύνου. Στην ηλικιακή ομάδα >12 ετών τα ποσοστά ήταν 6.8%. Στη συγκεκριμένη μελέτη υπήρχαν αυξημένα ποσοστά ασθενών που χρειάστηκε να νοσηλευτούν στη ΜΕΘ (32% για τους ασθενείς με COVID-19 και 62% για τους ασθενείς με MIS-C). Από τους ασθενείς που εμφάνισαν θρομβοεμβολικό επεισόδιο 72% χρειάστηκε να νοσηλευτεί στη ΜΕΘ. Οι πιο συχνοί παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη θρόμβου ήταν ο κεντρικός φλεβικός καθετήρας, η μεγάλη ηλικία (>12 ετών), η συνύπαρξη καρκίνου και MIS-C. Από τα 19 επεισόδια τα 11 ήταν DVT, 3 ΠΕ, 3 ενδοκαρδιακοί θρόμβοι, 1 ΑΕΕ και 1 θρόμβος σηραγγώδους κόλπου. Η θνητότητα ήταν αυξημένη σε ασθενείς που εμφάνισαν θρομβοεμβολικό επεισόδιο 28% (5/18), παρόλο που οι περισσότεροι ασθενείς που απεβίωσαν είχαν συνυπάρχουσες παθήσεις.⁷⁶

Παρόμοια χαμηλά ποσοστά θρομβώσεων έδειξε και μία άλλη πολυκεντρική μελέτη 537 ασθενών με ποσοστά θρόμβωσης 0.7% (4/537) με 3/4 ασθενείς να είναι έφηβα κορίτσια και 2 από αυτά να έχουν περαιτέρω παράγοντες κινδύνου.³⁹

Ακόμα και στα περιστατικά με MIS-C, που διατρέχουν περισσότερο κίνδυνο, η πιθανότητα θρομβοεμβολικών επεισοδίων είναι μικρή. Τα περιστατικά με MIS-C διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο γιατί το MIS-C είναι μία εξ ορισμού πολυσυστηματική φλεγμονώδης κατάσταση όπου αυτό το καθεστώς φλεγμονής μπορεί να οδηγήσει σε θρομβοεμβολικά επεισόδια. Η συνεχιζόμενη καταιγίδα κυτταροκινών οδηγεί σε διαταραχές της πήξης, φλεγμονής και υπερϊνωδύλωση. Επίσης, σε αυτούς τους ασθενείς προσβάλλονται όργανα (ενδοθήλιο, καρδιά, στεφανιαία αγγεία) που έχουν άμεση σχέση με θρομβοεμβολικά επεισόδια. Τέλος, λόγω της πιο συχνής σοβαρής κατάστασης στην οποία βρίσκονται οι ασθενείς με MIS-C υπάρχουν παράγοντες που έχουν σχέση με τη νοσηλεία που αυξάνουν τους κινδύνους εμφάνισης θρομβοεμβολικών επεισοδίων όπως η νοσηλεία σε ΜΕΘ, η τοποθέτηση κεντρικού φλεβικού καθετήρα, κλπ.¹¹⁵

Η μελέτη ίσως με τα μεγαλύτερα ποσοστά θρομβοεμβολικών επεισοδίων είναι η μελέτη των Mitchell και συν. όπου τα ποσοστά θρομβοεμβολικών επεισοδίων ανέρχονται στο 26%. Τρεις DVT, 4 ΠΕ με 3/7 ασθενείς να είναι μεγαλύτεροι των 12 ετών. Στη συγκεκριμένη μελέτη συμπεριλήφθησαν ασθενείς που είχαν νοσηλευτεί από 01/03/2020 μέχρι 31/05/2020, ενώ το μεγαλύτερο ποσοστό του πληθυσμού δεν είχε εμβολιαστεί. Επίσης, όλοι οι ασθενείς νοσηλεύονταν λόγω COVID-19 με το 59% από αυτούς να πάσχουν από σοβαρή νόσο. Ακόμα, το 44% των ασθενών είχαν ηλικία από 13 έως 21 ετών (έχει φανεί και σε άλλες μελέτες ότι άτομα στην εφηβία είναι πιθανότερο να αναπτύξουν θρομβοεμβολικά επεισόδια). Τέλος, ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών είχε συνοσηρότητες (19% παχυσαρκία, 19% δρεπανοκυτταρική αναιμία). Να σημειωθεί ότι στη συγκεκριμένη μελέτη 4/7 ασθενείς πριν αναπτύξουν τη θρόμβωση λάμβαναν προφυλακτική αντιπηκτική αγωγή.⁴⁶

Ποσοστά αιμορραγιών

Τα αιμορραγικά επεισόδια είναι λιγότερο συχνά και λιγότερο σοβαρά. Στις περισσότερες περιπτώσεις πρόκειται για μεμονωμένες αναφορές περιστατικών. Μία αναδρομική μελέτη κοόρτης ανέφερε ποσοστά αιμορραγίας στο 1.6% σε ασθενείς με COVID-19 2.4% σε ασθενείς με MIS-C με 4/9 να λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή.⁷⁶ Τα περισσότερα υπόλοιπα αιμορραγικά συμβάντα είναι δερματολογικού τύπου.⁴¹

Πολυσυστηματικό φλεγμονώδες σύνδρομο σε παιδιά και θρομβώσεις

Στη μεγάλη ανασκόπηση των McDaniel και συν. βρέθηκε ότι το 29% των μελετών αναφέρονται σε MIS-C.⁴¹ Αρκετές ανασκοπήσεις αναφέρονται στο θέμα των διαταραχών πήξης σε ασθενείς με MIS-C.^{37,58,40,60,123} Φάνηκε ότι ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών έχει αυξημένα D-dimer και παράταση χρόνων πήξης. Στην ανασκόπηση 505 περιστατικών του Aronoff και συν. βρέθηκε ένα 1,5% περιστατικών πνευμονικής εμβολής.⁵⁸ Μία ανασκόπηση που ασχολείται αποκλειστικά με το θέμα των θρομβώσεων σε ασθενείς με MIS-C είναι η ανασκόπηση των Menon και συν.⁶⁰ Συνολικά εντόπισαν 33 περιστατικά από 16 άρθρα. Τα ποσοστά εμφάνισης θρομβοεμβολικών επεισοδίων κυμαίνονταν από 1,4% μέχρι 6,5%

(μικρότερα ποσοστά σε σχέση με τα αρχικά αναφερόμενα – στην ανασκόπηση του Aronoff 3,5%). Συνολικά 19% των παιδιών ήταν άνω των 12 ετών. Το ένα τρίτο των περιπτώσεων είχαν εγκεφαλικά έμφρακτα και οι υπόλοιπες περιπτώσεις περιλάμβαναν αρτηριακές θρομβώσεις άνω άκρων (18,2%), ενδοκαρδιακές θρομβώσεις (6%), εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση των άνω και κάτω άκρων (6%), πνευμονική εμβολή (6%) και σπληνικά έμφρακτα (6%). Πέντε ασθενείς δεν είχαν συμπτώματα και 3/33 (9%) ασθενείς (και οι τρεις με εγκεφαλικά έμφρακτα) απεβίωσαν. Στις περισσότερες περιπτώσεις δεν ήταν διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με την αντιμετώπιση των θρομβώσεων αλλά κάποια στοιχεία ήταν ότι το 15,1% έλαβε κλασική ηπαρίνη, το 12% ΗΧΜΒ, και το 12% ασπιρίνη. Οι τρεις θάνατοι που αναφέρθηκαν ήταν όλοι σε ασθενείς με εγκεφαλικά έμφρακτα υπό ECMO – ένας παράγοντας που φαίνεται ότι είναι επιβαρυντικός και σε άλλες μελέτες.^{43,94} Στοιχεία για την προφυλακτική δόση ΗΧΜΒ ήταν διαθέσιμα σε 13 περιπτώσεις όπου 11/13 άτομα ελάμβαναν θρομβοπροφύλαξη.

Εργαστηριακές εξετάσεις

Οι παθολογικές αιματολογικές παράμετροι είναι παρόμοιες με αυτές των ενηλίκων. Οι περισσότερες μελέτες ανέφεραν αυξημένα επίπεδα D-dimer, παρατάσεις χρόνων και αύξηση ινωδογόνου, ιδίως σε άτομα με σοβαρή νόσο ή MIS-C.⁴¹ Πρέπει όμως να σημειωθεί ότι εργαστηριακές τιμές πήξης δεν ήταν διαθέσιμες σε όλες τις μελέτες και σε όλους τους ασθενείς, ούτε η παρακολούθηση αυτών. Σε μία προοπτική μελέτη 223 παιδιών το 92.4% των ασθενών είχε τουλάχιστον μία παθολογική παράμετρο στις εξετάσεις πήξης και το 20.6% τουλάχιστον 3. Πιο αναλυτικά το 84.3% των ασθενών είχε αυξημένες τιμές D-dimer, το 36.3% παράταση PT, το 20.6% παθολογικά επίπεδα FVIII, το 12.6% παράταση aPTT, το 12.1% μειωμένα επίπεδα ATIII και το 8.5% αυξημένες τιμές ινωδογόνου. Επίσης, το 19.3% είχε αυξημένες τιμές D-dimer πάνω από 2,5 φορές από το φυσιολογικό. Αυτό που είδαν οι ερευνητές ήταν ότι οι ασθενείς που είχαν σοβαρή νόσο ήταν πιο συχνό να έχουν αυξημένες τιμές D-dimer και ινωδογόνου σε σχέση με τους ασθενείς που είχαν ήπια νόσο.⁴⁹ Και άλλες μελέτες δείχνουν ότι υπάρχει συσχέτιση με τις αυξημένες τιμές D dimer και την εμφάνιση θρομβοεμβολικών επεισοδίων (ιδίως όταν οι τιμές είναι >5 φορές ανώτερο φυσιολογικό όριο) ή όταν αφορούν άτομα με σοβαρή νόσο ή MSI-C.⁷⁶ Τέλος, τα περιστατικά με MIS-C φαίνεται ότι έχουν μεγαλύτερες τιμές και μεγαλύτερα ποσοστά αυξημένων D-dimer σε σχέση με ασθενείς με COVID-19.³⁰

Χρήση αντιπηκτικής αγωγής

Η θεραπευτική χρήση αντιπηκτικής αγωγής βασίζεται στην υπάρχουσα πρακτική. Η χρήση προφυλακτικής αντιπηκτικής αγωγής δεν έχει ξεκαθαριστεί. Τα αντιπηκτικά μπορούν να μειώσουν τον κίνδυνο θρόμβωσης, αλλά αυξάνουν εγγενώς τον κίνδυνο αιμορραγίας, η οποία είναι ήδη γνωστή εκδήλωση/επιπλοκή του SARS-CoV-2. Σε ενήλικό πληθυσμό η χρήση προφυλακτικής αγωγής φάνηκε να μειώνει την θνητότητα χωρίς να αυξάνει τα ποσοστά αιμορραγιών.¹²⁴

Η Επιστημική Επιτροπή Παιδιατρικής/Νεογνικής Τυποποίησης (Pediatric/Neonatal Scientific and Standardization Subcommittee) της Διεθνούς Εταιρείας Θρόμβωσης και

Αιμόστασης (International Society of Thrombosis and Haemostasis) δημοσίευσε οδηγίες σχετικά με τη θρομβοπροφύλαξη. Είκοσι εξειδικευμένοι παιδίατροι (με εξειδίκευση στην αιματολογία και στην πρακτική της ΜΕΘ), πρότειναν τη προφυλακτική χρήση ΗΧΜΒ σε ασθενείς που νοσηλεύονται με νόσο COVID-19 και έχουν τιμές D-dimer ≥ 5 φορές πάνω από το φυσιολογικό όριο ή έχουν κάποιο περαιτέρω παράγοντα κινδύνου για ανάπτυξη θρόμβου. Τέτοιοι παράγοντες κινδύνου είναι η ύπαρξη κεντρικού φλεβικού καθετήρα, μεγάλο χρονικό διάστημα νοσηλείας, νοσογόνος παχυσαρκία, νεφρωτικό σύνδρομο, ενεργή κακοήθεια, έξαρση άλλης φλεγμονώδους νόσου, συγγενείς καρδιοπάθειες, συγγενείς θρομβοφιλίες, ηλικία άνω των 12 ή 15 ετών, ιστορικό DVT κλπ. Σε ασθενείς που είναι σε κρίσιμη κατάσταση ή έχουν επηρεασμένη νεφρική λειτουργία προτείνουν χρήση κλασικής ηπαρίνης. Βεβαίως να σημειωθεί ότι πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αιμορραγίας και να ζυγίζεται η σχέση οφέλους/ρίσκου. Οι ερωτηθέντες πίστευαν ότι από μόνη της η διάγνωση COVID-19 δεν είναι λόγος για έναρξη προφυλακτικής αγωγής. Επίσης, πίστευαν ότι και οι ασθενείς που νοσηλεύονται με COVID-19 χωρίς να έχουν άλλους παράγοντες κινδύνου δεν χρειάζεται να λάβουν προφυλακτική αντιπηκτική αγωγή.¹²⁵

Αυτές οι κατευθυντήριες οδηγίες δεν ακολουθούνται σε όλες τις μελέτες. Σε ελληνική προοπτική μελέτη της Μαρίας Νόνη και συν. στην οποία συμμετείχαν 223 παιδιά που νοσηλεύτηκαν λόγω COVID-19, τα ποσοστά χορήγησης προφυλακτικής αντιπηκτικής αγωγής ήταν πολύ μικρότερα από αυτά που θα ήταν αν ακολουθούνταν πιστά οι οδηγίες. Συγκεκριμένα, αν και το 19,3% των ασθενών είχε τουλάχιστον ένα παράγοντα κινδύνου ανάπτυξης θρόμβωσης, αγωγή με προφυλακτική ΗΧΜΒ χορηγήθηκε μόλις στο 3,1% (2 ασθενείς με σοβαρή νόσο και νοσηλεία στη ΜΕΘ, 3 ασθενείς με >2 παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης θρόμβου, 2 με προηγούμενο ιστορικό DVT). Στη συγκεκριμένη μελέτη δε παρατηρήθηκαν κανένα θρομβοεμβολικό ή αιμορραγικό περιστατικό κατά τη διάρκεια νοσηλείας και μέχρι 3 μήνες μετά τη νοσηλεία με τις παθολογικές εργαστηριακές τιμές να επανέρχονται σταδιακά στα φυσιολογικά επίπεδα. Και σύμφωνα με τα αποτελέσματά τους, οι συγγραφείς προτείνουν ότι απλώς η αυξημένη τιμή D-dimer δεν είναι ο μοναδικός λόγος για την έναρξη προφυλακτικής αγωγής αλλά, η ύπαρξη παραπάνω από 2 παραγόντων κινδύνου, MIS-C, ή η σοβαρή νόσος.⁴⁹ Παρόμοια και σε μία προοπτική μελέτη 36 ασθενών βλέπουμε ότι γενικά τα ποσοστά προφυλακτικής χορήγησης ΗΧΜΒ είναι χαμηλότερα σε σχέση με το αν είχαν ακολουθηθεί οι οδηγίες της Διεθνούς Εταιρίας Θρόμβωσης και Αιμόστασης (40% vs 14%) χωρίς – στα πλαίσια αυτής της μελέτης – να υπάρχουν θρομβοεμβολικά επεισόδια.³⁰ Και η μελέτη του Whitworth και συν. μας δείχνει ότι τα ποσοστά θρομβώσεων σε ασυμπτωματικούς ασθενείς είναι πολύ μικρά.⁷⁶ Υπάρχουν μελέτες που αναφέρουν ότι σε ποσοστά 10-25% συνεχίζουν προφυλακτική αγωγή οι ασθενείς κατ' οίκον.⁷⁶

Στις μελέτες που συμπεριλάμβαναν περιστατικά με MIS-C παρατηρήθηκε συχνή χρήση ασπιρίνης, η οποία χορηγείται και για τις αντιφλεγμονώδεις δράσεις της, και χρήση ΗΧΜΒ (σε άλλες μελέτες σε μεγαλύτερα και σε άλλες σε μικρότερα ποσοστά).^{41,60,126} Το Διεθνές μητρώο της νόσου Kawasaki (International Kawasaki Disease Registry) προτείνει χορήγηση προφυλακτικής δόσης ΗΧΜΒ σε ασθενείς που έχουν περισσότερους κινδύνους να αναπτύξουν θρόμβους (ηλικία >12 ετών, γνωστή θρομβοφιλία, προηγούμενο ιστορικό

θρόμβου, παχυσαρκία κλπ) και χορήγηση θεραπευτικής δόσης ΗΧΜΒ σε ασθενείς με γιγαντιαίο ανεύρυσμα στεφανιαίων και μειωμένο κλάσμα εξώθησης.¹²⁷ Παρόμοιες οδηγίες για λήψη αντιαιμοπεταλιακής αγωγής, προφυλακτικής και θεραπευτικής αντιπηκτικής αγωγής έχουν υποστηρίξει και άλλοι συγγραφείς.¹²⁸ Η θρομβοπροφύλαξη θα πρέπει να εξετάζεται σε όλες τις περιπτώσεις μετά από επανεξέταση του ταυτόχρονου αιμορραγικού κινδύνου. Χρειάζονται προοπτικές μελέτες για να επιβεβαιωθεί ο ρόλος της θρομβοπροφύλαξης σε τυπική δόση και να διερευνηθεί εάν απαιτείται θρομβοπροφύλαξη σε υψηλότερη δόση σε ορισμένους ασθενείς υψηλού κινδύνου με MIS-C.

Σημαντικό είναι να σημειωθεί ότι υπάρχουν αναφορές ανάπτυξης θρομβώσεων παρά τη χρήση προφυλακτικής αγωγής. Παρόμοιες αναφορές έχουν γίνει και για ενήλικο πληθυσμό ασθενών.^{129,130} Συγκεκριμένα στην μελέτη των Mitchell και συν. αναφέρεται ότι τέσσερις στους επτά ασθενείς ανέπτυξαν θρόμβωση ενώ λάμβαναν θρομβοπροφύλαξη και στη μελέτη των Aguilera και συν. 1/4.^{39,46}

Στη μοναδική προοπτική μελέτη φάσης II θρομβοπροφύλαξης με enoxaparin δεν υπήρχε κανένα πρόβλημα αιμορραγίας στα 40 παιδιά που έλαβαν αγωγή, ωστόσο, δύο ασθενείς (5.3%) ανέπτυξαν θρόμβο που σχετιζόταν με τον κεντρικό φλεβικό καθετήρα.¹³¹

Λαμβάνοντας υπόψη όλα τα παραπάνω, η προφυλακτική αντιπηκτική αγωγή ή/και η χρήση αντιαιμοπεταλιακών είναι ένα περίπλοκο ζήτημα. Η απόφαση για την αντιμετώπιση κάθε ασθενούς πρέπει να είναι εξατομικευμένη και αποτελεί φλέγον θέμα μελλοντικών επιστημονικών ερευνών.¹³²

Άτομα με συγγενείς διαταραχές πήξης

Για τα άτομα με συγγενείς διαταραχές πήξης υπάρχουν δυσκολίες στην αντιμετώπιση καθώς μπορεί να παρουσιάζουν είτε αυξημένη προδιάθεση για θρομβώσεις ή για αιμορραγίες. Οι δημοσιεύσεις για παιδιατρικούς ασθενείς είναι πολύ λίγες με μικρό αριθμό περιστατικών. Ο Marhaeni και συν. σε μία σειρά 4 περιστατικών με θαλασσαιμία δεν αναφέρουν κάποια επιλογή από το σύστημα πήξεως των ασθενών.¹¹⁷ Μία άλλη ασθενής με θρομβασθένια Glanzmann, παθολογικές εργαστηριακές τιμές πήξης, εμφάνισε έντονη μηνορραγία μετά από λήψη αντιπηκτικής αγωγής.⁶⁶ Υπάρχουν αναφορές θρομβοεμβολικών επιπλοκών σε παιδιατρικούς ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο.¹¹³ Από την άλλη, έχει αναφερθεί ότι ασθενείς με συγγενείς αιμορραγικές παθήσεις μπορεί να έχουν μία έμφυτη αντίσταση ενάντια στις θρομβοεμβολικές επιπλοκές του COVID-19.^{133,134}

Νεογνά

Προς το παρόν, δεν είναι σαφές αν ο SARS-CoV-2 μπορεί να μεταδοθεί κάθετα από τη μητέρα στο έμβρυο. Αρχικές αναφορές έδειχναν ότι αυτό είναι σπάνιο, ωστόσο, όλο και περισσότερες αναφορές περιστατικών δείχνουν ότι αυτό μπορεί να συμβεί. Μάλιστα υπάρχουν περιστατικά και ενδείξεις υπερπηκτικότητας στον πλακούντα.^{54,135}

Σε μία προοπτική πολυκεντρική κοόρτη με 37 νεογνά κανένα δεν εμφάνισε θρομβοεμβολικό ή αιμορραγικό επεισόδιο ενώ υπήρχαν εργαστηριακές διαταραχές της πήξης (αυξημένα D-

dimer, παράταση PT).⁶⁴ Σε αναφορές περιστατικών τα πιο συχνά περιστατικά θρομβώσεων που έχουν αναφερθεί σε νεογνά είναι θρόμβωση σηραγγώδους κόλπου.

Στους περιορισμούς της παρούσας μελέτης είναι η αναφορά μεμονωμένων περιστατικών με θρομβοεμβολικές επιπλοκές (κάτι το οποίο δεν αντιπροσωπεύει τον γενικό πληθυσμό και μπορεί να δίνει την εντύπωση περισσότερων επιπλοκών). Επίσης, ο κίνδυνος εμφάνισης θρόμβωσης μπορεί να υπερεκτιμάται (ασυμπτωματικοί ασθενείς, αδιάγνωστοι ασθενείς), αλλά και να υποεκτιμάται (αδιάγνωστα περιστατικά θρόμβωσης, περιστατικά που δεν αναφέρονται στη βιβλιογραφία). Κάποια από τα περιστατικά αναφέρονται και σε πολλαπλές δημοσιεύσεις. Ακόμα, κάποιες μελέτες δεν ξεχωρίζουν αν οι ασθενείς έχουν COVID-19 ή MIS-C και δεν ξεχωρίζουν τα βαριά περιστατικά και δεν αναφέρονται εργαστηριακές παράμετροι και θεραπευτικές επιλογές.

Συμπερασματικά, οι σοβαρές διαταραχές πήξης δεν είναι συχνές στον παιδιατρικό πληθυσμό με COVID-19. Ωστόσο, επειδή οι επιπλοκές των διαταραχών πήξεως μπορεί να είναι επηρεάσουν σοβαρά τη νοσηρότητα ή/και την θνητότητα, πρέπει να διατηρείται ένας υψηλός δείκτης υποψίας στα παιδιά με λοίμωξη COVID-19, ιδίως σε εκείνα με έχουν και άλλους παράγοντες κινδύνου. Παθολογικές τιμές σε εργαστηριακές εξετάσεις πήξης είναι πιο συχνές και σε μερικές περιπτώσεις φαίνεται ότι συνδέονται με τη βαρύτητα της νόσου. Το ζήτημα της χορήγησης προφυλακτικής αντιθρομβωτικής αγωγής δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως και καλό θα ήταν να εξετάζεται ανά περίπτωση. Μελλοντικές προσεκτικά σχεδιασμένες προοπτικές μελέτες μπορούν να επικεντρωθούν στις διαταραχές πήξης σε παιδιά με COVID-19 ή/και MIS-C ώστε να υπάρχει καλύτερη κατανόηση και αντιμετώπιση αυτής της ιδιαίτερα ευαίσθητης ομάδας ασθενών.

Βιβλιογραφία

-
- ¹ Rodríguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, et al. Latin American Network of Coronavirus Disease 2019-COVID-19 Research (LANCOVID-19). Electronic address: <https://www.lancovid.org>. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis*. 2020 Mar-Apr;34:101623. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101623.
- ² Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr*. 2020 Jun;109(6):1088-1095. doi: 10.1111/apa.15270.
- ³ AAP and CHA - Children and COVID-19 State Data Report 7.7.22 FINAL. Διαθέσιμο στο <https://www.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/children-and-covid-19-state-level-data-report/>
- ⁴ She J, Liu L, Liu W. COVID-19 epidemic: Disease characteristics in children. *J Med Virol*. 2020 Jul;92(7):747-754. doi: 10.1002/jmv.25807.
- ⁵ Liguoro I, Pilotto C, Bonanni M, et al. SARS-COV-2 infection in children and newborns: a systematic review. *Eur J Pediatr*. 2020 Jul;179(7):1029-1046. doi: 10.1007/s00431-020-03684-7. Epub 2020 May 18. Erratum in: *Eur J Pediatr*. 2021 Jul;180(7):2343.
- ⁶ Götzinger F, Santiago-García B, Noguera-Julián A, et al. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020 Sep;4(9):653-661. doi: 10.1016/S2352-4642(20)30177-2.
- ⁷ Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, et al. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020 May 23;395(10237):1607-1608. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31094-1.
- ⁸ Aronoff SC, Hall A, Del Vecchio MT. The Natural History of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2-Related Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: A Systematic Review. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2020 Dec 31;9(6):746-751. doi: 10.1093/jpids/piaa112.
- ⁹ Belay ED, Abrams J, Oster ME, 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):837-845. doi: 10.1001/jamapediatrics.2021.0630.
- ¹⁰ Zhang QY, Xu BW, Du JB. Similarities and differences between multiple inflammatory syndrome in children associated with COVID-19 and Kawasaki disease: clinical presentations, diagnosis, and treatment. *World J Pediatr*. 2021 Aug;17(4):335-340. doi: 10.1007/s12519-021-00435-y.

-
- ¹¹ Lee PY, Day-Lewis M, Henderson LA, et al. Distinct clinical and immunological features of SARS-CoV-2-induced multisystem inflammatory syndrome in children. *J Clin Invest.* 2020 Nov 2;130(11):5942-5950. doi: 10.1172/JCI141113.
- ¹² Porritt RA, Binek A, Paschold L, et al. The autoimmune signature of hyperinflammatory multisystem inflammatory syndrome in children. *J Clin Invest.* 2021 Oct 15;131(20):e151520. doi: 10.1172/JCI151520.
- ¹³ Radia T, Williams N, Agrawal P, et al. Multi-system inflammatory syndrome in children & adolescents (MIS-C): A systematic review of clinical features and presentation. *Paediatr Respir Rev.* 2021 Jun;38:51-57. doi: 10.1016/j.prrv.2020.08.001.
- ¹⁴ Wang JG, Zhong ZJ, Li M, et al. Coronavirus Disease 2019-Related Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biochem Res Int.* 2021 Jul 15;2021:5596727. doi: 10.1155/2021/5596727.
- ¹⁵ Balagholi S, Dabbaghi R, Eshghi P, et al. Potential of therapeutic plasmapheresis in treatment of COVID-19 patients: Immunopathogenesis and coagulopathy. *Transfus Apher Sci.* 2020 Dec;59(6):102993. doi: 10.1016/j.transci.2020.102993.
- ¹⁶ Afzali B, Noris M, Lambrecht BN, et al. The state of complement in COVID-19. *Nat Rev Immunol.* 2022 Feb;22(2):77-84. doi: 10.1038/s41577-021-00665-1.
- ¹⁷ Qin Z, Liu F, Blair R, et al. Endothelial cell infection and dysfunction, immune activation in severe COVID-19. *Theranostics.* 2021 Jul 6;11(16):8076-8091. doi: 10.7150/thno.61810.
- ¹⁸ Hottz ED, Azevedo-Quintanilha IG, Palhinha L, et al. Platelet activation and platelet-monocyte aggregate formation trigger tissue factor expression in patients with severe COVID-19. *Blood.* 2020 Sep 10;136(11):1330-1341. doi: 10.1182/blood.2020007252.
- ¹⁹ Kohansal Vajari M, Shirin M, et al. COVID-19-related coagulopathy: A review of pathophysiology and pharmaceutical management. *Cell Biol Int.* 2021 Sep;45(9):1832-1850. doi: 10.1002/cbin.11623.
- ²⁰ Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr.* 2020 Jun;109(6):1088-1095. doi: 10.1111/apa.15270.
- ²¹ Malas MB, Naazie IN, Elsayed N, et al. Thromboembolism risk of COVID-19 is high and associated with a higher risk of mortality: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine.* 2020 Dec;29:100639. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100639.
- ²² Porfidia A, Valeriani E, Pola R, et al. Venous thromboembolism in patients with COVID-19: Systematic review and meta-analysis. *Thromb Res.* 2020 Dec;196:67-74. doi: 10.1016/j.thromres.2020.08.020.

-
- ²³ Kollias A, Kyriakoulis KG, Lagou S, et al. Venous thromboembolism in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Vasc Med*. 2021 Aug;26(4):415-425. doi: 10.1177/1358863X21995566.
- ²⁴ Zaffanello M, Piacentini G, Nosetti L, et al. Thrombotic risk in children with COVID-19 infection: A systematic review of the literature. *Thromb Res*. 2021 Sep;205:92-98. doi: 10.1016/j.thromres.2021.07.011.
- ²⁵ Zimmermann P, Curtis N. Why is COVID-19 less severe in children? A review of the proposed mechanisms underlying the age-related difference in severity of SARS-CoV-2 infections. *Arch Dis Child*. 2020 Dec 1:archdischild-2020-320338. doi: 10.1136/archdischild-2020-320338.
- ²⁶ Massalska MA, Guber HJ. How Children Are Protected From COVID-19? A Historical, Clinical, and Pathophysiological Approach to Address COVID-19 Susceptibility. *Front Immunol*. 2021 Jun 11;12:646894. doi: 10.3389/fimmu.2021.646894.
- ²⁷ Seitz R, Gürtler L, Schramm W. Thromboinflammation in COVID-19: Can α_2 -macroglobulin help to control the fire? *J Thromb Haemost*. 2021 Feb;19(2):351-354. doi: 10.1111/jth.15190.
- ²⁸ Schramm W, Seitz R, Gürtler L. COVID-19-associated coagulopathy-Hypothesis: Are children protected due to enhanced thrombin inhibition by higher α_2 -Macroglobulin macroglobulin (α_2 -M)? *J Thromb Haemost*. 2020 Sep;18(9):2416-2418. doi: 10.1111/jth.15013.
- ²⁹ Zimmermann P, Curtis N. Why Does the Severity of COVID-19 Differ With Age?: Understanding the Mechanisms Underlying the Age Gradient in Outcome Following SARS-CoV-2 Infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2022 Feb 1;41(2):e36-e45. doi: 10.1097/INF.0000000000003413.
- ³⁰ Del Borrello G, Giraud I, Bondone C, et al. SARS-COV-2-associated coagulopathy and thromboembolism prophylaxis in children: A single-center observational study. *J Thromb Haemost*. 2021 Feb;19(2):522-530. doi: 10.1111/jth.15216.
- ³¹ Zimmermann P, Curtis N. COVID-19 in Children, Pregnancy and Neonates: A Review of Epidemiologic and Clinical Features. *Pediatr Infect Dis J*. 2020 Jun;39(6):469-477. doi: 10.1097/INF.0000000000002700.
- ³² Colmenero I, Santonja C, Alonso-Riaño M, et al. SARS-CoV-2 endothelial infection causes COVID-19 chilblains: histopathological, immunohistochemical and ultrastructural study of seven paediatric cases. *Br J Dermatol*. 2020 Oct;183(4):729-737. doi: 10.1111/bjd.19327.

-
- ³³ Lee PY, Day-Lewis M, Henderson LA, et al. Distinct clinical and immunological features of SARS-CoV-2-induced multisystem inflammatory syndrome in children. *J Clin Invest*. 2020 Nov 2;130(11):5942-5950. doi: 10.1172/JCI141113.
- ³⁴ Zaffanello M, Piacentini G, Nosetti L, et al. Thrombotic risk in children with COVID-19 infection: A systematic review of the literature. *Thromb Res*. 2021 Sep;205:92-98. doi: 10.1016/j.thromres.2021.07.011.
- ³⁵ Beslow LA, Linds AB, Fox CK, et al. Pediatric Ischemic Stroke: An Infrequent Complication of SARS-CoV-2. *Ann Neurol*. 2021 Apr;89(4):657-665. doi: 10.1002/ana.25991.
- ³⁶ Al-Ghafry M, Aygun B, Appiah-Kubi A, et al. Are children with SARS-CoV-2 infection at high risk for thrombosis? Viscoelastic testing and coagulation profiles in a case series of pediatric patients. *Pediatr Blood Cancer*. 2020 Dec;67(12):e28737. doi: 10.1002/pbc.28737.
- ³⁷ Ahmed M, Advani S, Moreira A, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review. *EClinicalMedicine*. 2020 Sep;26:100527. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100527.
- ³⁸ Carter MJ, Fish M, Jennings A, et al. Peripheral immunophenotypes in children with multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 infection. *Nat Med*. 2020 Nov;26(11):1701-1707. doi: 10.1038/s41591-020-1054-6.
- ³⁹ Aguilera-Alonso D, Murias S, Martínez-de-Azagra Garde A, et al. Prevalence of thrombotic complications in children with SARS-CoV-2. *Arch Dis Child*. 2021 Nov;106(11):1129-1132. doi: 10.1136/archdischild-2020-321351.
- ⁴⁰ Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N Engl J Med*. 2020 Jul 23;383(4):334-346. doi: 10.1056/NEJMoa2021680. Epub 2020 Jun 29. PMID: 32598831; PMCID: PMC7346765.
- ⁴¹ McDaniel CG, Commander SJ, DeLaura I, et al. Coagulation Abnormalities and Clinical Complications in Children With SARS-CoV-2: A Systematic Review of 48,322 Patients. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2021 Dec 3. doi: 10.1097/MPH.0000000000002321.
- ⁴² Zhao Y, Yin L, Patel J, et al. The inflammatory markers of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) and adolescents associated with COVID-19: A meta-analysis. *J Med Virol*. 2021 Jul;93(7):4358-4369. doi: 10.1002/jmv.26951.
- ⁴³ Minen F, Hands C, Mustafa MR, et al. Thrombophilia in Pediatric Patients with Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Secondary to Coronavirus Disease 2019 Supported on Extracorporeal Membrane Oxygenation. *ASAIO J*. 2021 Jan 1;67(1):7-11. doi: 10.1097/MAT.0000000000001270.

-
- ⁴⁴ Valverde I, Singh Y, Sanchez-de-Toledo J, et al. Acute Cardiovascular Manifestations in 286 Children With Multisystem Inflammatory Syndrome Associated With COVID-19 Infection in Europe. *Circulation*. 2021 Jan 5;143(1):21-32. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050065.
- ⁴⁵ Buonsenso D, Mariani F, Pierri L, et al. Association between Coagulation Profile and Clinical Outcome in Children with SARS-CoV-2 Infection or MIS-C: A Multicenter Cross-Sectional Study. *Children (Basel)*. 2022 Feb 17;9(2):279. doi: 10.3390/children9020279.
- ⁴⁶ Mitchell WB, Davila J, Keenan J, et al. Children and young adults hospitalized for severe COVID-19 exhibit thrombotic coagulopathy. *Pediatr Blood Cancer*. 2021 Jul;68(7):e28975. doi: 10.1002/pbc.28975.
- ⁴⁷ El Hachem M, Diociaiuti A, Concato C, et al. A clinical, histopathological and laboratory study of 19 consecutive Italian paediatric patients with chilblain-like lesions: lights and shadows on the relationship with COVID-19 infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 Nov;34(11):2620-2629. doi: 10.1111/jdv.16682.
- ⁴⁸ Ben-Shimol S, Livni G, Megged O, et al. COVID-19 in a Subset of Hospitalized Children in Israel. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2021 Aug 17;10(7):757-765. doi: 10.1093/jpids/piab035.
- ⁴⁹ Noni M, Koukou DM, Tritzali M, et al. Coagulation Abnormalities and Management in Hospitalized Pediatric Patients With COVID-19. *Pediatr Infect Dis J*. 2022 Jul 1;41(7):570-574. doi: 10.1097/INF.0000000000003545.
- ⁵⁰ Kaushik S, Aydin SI, Derespina KR, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection (MIS-C): A Multi-institutional Study from New York City. *J Pediatr*. 2020 Sep;224:24-29. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.06.045.
- ⁵¹ Çakmak F, Demirbuga A, Demirkol D, et al. Nailfold capillaroscopy: A sensitive method for evaluating microvascular involvement in children with SARS-CoV-2 infection. *Microvasc Res*. 2021 Nov;138:104196. doi: 10.1016/j.mvr.2021.104196.
- ⁵² Vitaliti G, Giacchi V, Sciacca M, et al. Thrombotic events in children and adolescent patients with SARS-CoV-2 infection: a systematic review with meta-analysis on incidence and management. *Expert Rev Hematol*. 2022 Jul 25:1-9. doi: 10.1080/17474086.2022.2094758.
- ⁵³ Bottari G, Damiani E, Confalone V, et al. Microvascular dysfunction in pediatric patients with SARS-COV-2 pneumonia: report of three severe cases. *Microvasc Res*. 2022 May;141:104312. doi: 10.1016/j.mvr.2022.104312.
- ⁵⁴ Marinho PS, da Cunha AJLA, Chimelli L, et al. Case Report: SARS-CoV-2 Mother-to-Child Transmission and Fetal Death Associated With Severe Placental Thromboembolism. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Aug 16;8:677001. doi: 10.3389/fmed.2021.677001.

-
- ⁵⁵ Campi F, Longo D, Bersani I, et al. Neonatal Cerebral Venous Thrombosis following Maternal SARS-CoV-2 Infection in Pregnancy. *Neonatology*. 2022;119(2):268-272. doi: 10.1159/000520537.
- ⁵⁶ Dhanalakshmi K, Venkataraman A, Balasubramanian S, et al. Epidemiological and Clinical Profile of Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome - Temporally Associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) in Indian Children. *Indian Pediatr*. 2020 Nov 15;57(11):1010-1014. doi: 10.1007/s13312-020-2025-1.
- ⁵⁷ de Marcellus C, Dupic L, Roux CJ, et al. Case Report: Cerebrovascular Events Associated With Bacterial and SARS-CoV-2 Infections in an Adolescent. *Front Neurol*. 2021 Apr 8;12:606617. doi: 10.3389/fneur.2021.606617.
- ⁵⁸ Aronoff SC, Hall A, Del Vecchio MT. The Natural History of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2-Related Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: A Systematic Review. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2020 Dec 31;9(6):746-751. doi: 10.1093/jpids/piaa112.
- ⁵⁹ Sindwani G, Abhinaya SV, Arora MK, et al. COVID-19 infection in a child following liver transplantation. *Anaesth Rep*. 2021 Dec 3;9(2):e12139. doi: 10.1002/anr3.12139.
- ⁶⁰ Menon NM, Srivaths LV. Thromboembolism in children with multisystem inflammatory syndrome: a literature review. *Pediatr Res*. 2022 Jan 14:1–5. doi: 10.1038/s41390-021-01873-0.
- ⁶¹ Aghaei Moghadam E, Mahmoudi S, Safari Sharari A, et al. Giant intracardiac thrombosis in an infant with leukaemia and prolonged COVID-19 viral RNA shedding: a case report. *Thromb J*. 2021 May 12;19(1):31. doi: 10.1186/s12959-021-00285-8.
- ⁶² Bourgeois FT, Gutiérrez-Sacristán A, Keller MS, et al. International Analysis of Electronic Health Records of Children and Youth Hospitalized With COVID-19 Infection in 6 Countries. *JAMA Netw Open*. 2021 Jun 1;4(6):e2112596. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.12596. Erratum in: *JAMA Netw Open*. 2021 Jul 1;4(7):e2122388.
- ⁶³ Nomura E, Finn LS, Bauer A, et al. Pathology findings in pediatric patients with COVID-19 and kidney dysfunction. *Pediatr Nephrol*. 2022 Feb 15:1–7. doi: 10.1007/s00467-022-05457-w.
- ⁶⁴ Kanburoglu MK, Tayman C, Oncel MY, et al. A Multicentered Study on Epidemiologic and Clinical Characteristics of 37 Neonates With Community-acquired COVID-19. *Pediatr Infect Dis J*. 2020 Oct;39(10):e297-e302. doi: 10.1097/INF.0000000000002862.
- ⁶⁵ Williams V, Dash N, Suthar R, et al. Clinicolaboratory Profile, Treatment, Intensive Care Needs, and Outcome of Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally

Associated with SARS-CoV-2: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Pediatr Intensive Care*. 2020 Nov 19;11(1):1-12. doi: 10.1055/s-0040-1719173.

⁶⁶ Sattler L, Feugeas O, Hager C, et al COVID-19 in a pediatric patient with Glanzmann thrombasthenia. *Pediatr Blood Cancer*. 2020 Oct;67(10):e28662. doi: 10.1002/pbc.28662.

⁶⁷ Al-Ghafry M, Vagrecha A, Malik M, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) and the prothrombotic state: Coagulation profiles and rotational thromboelastometry in a MIS-C cohort. *J Thromb Haemost*. 2021 Jul;19(7):1764-1770. doi: 10.1111/jth.15340.

⁶⁸ Butters C, Abraham DR, Stander R, et al. The clinical features and estimated incidence of MIS-C in Cape Town, South Africa. *BMC Pediatr*. 2022 May 2;22(1):241. doi: 10.1186/s12887-022-03308-z.

⁶⁹ Cai X, Ma Y, Li S, et al. Clinical Characteristics of 5 COVID-19 Cases With Non-respiratory Symptoms as the First Manifestation in Children. *Front Pediatr*. 2020 May 12;8:258. doi: 10.3389/fped.2020.00258.

⁷⁰ Önal P, Kılınc AA, Aygün FD, et al. Diagnostic and Prognostic Biomarkers of Coronavirus Disease 2019 in Children. *J Trop Pediatr*. 2022 Feb 3;68(2):fmac003. doi: 10.1093/tropej/fmac003.

⁷¹ Brönimann S, Thalhammer F, Springer A, et al. Ischemic Priapism in a 12 Year Old Patient Associated With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Case Report. *Urology*. 2022 Jul;165:316-318. doi: 10.1016/j.urology.2022.01.022.

⁷² Marinescu AR, Lazureanu VE, Musta VF, et al. Severe Thrombocytopenic Purpura Associated with COVID-19 in a Pediatric Patient. *Infect Drug Resist*. 2022 Jun 30;15:3405-3415. doi: 10.2147/IDR.S363716.

⁷³ Gupta N, Talathi S. Factors Differentiating Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) From Severe/Critical COVID-19 Infection in Children. *Indian Pediatr*. 2022 Feb 15;59(2):120-124. doi: 10.1007/s13312-022-2442-4.

⁷⁴ Dorgalaleh A, Baghaipour MR, Tabibian S, et al. Gastrointestinal bleeding in a newborn infant with congenital factor X deficiency and COVID-19-A common clinical feature between a rare disorder and a new, common infection. *Int J Lab Hematol*. 2020 Dec;42(6):e277-e279. doi: 10.1111/ijlh.13318.

⁷⁵ Kline JN, Isbey SC, McCollum NL, et al. Identifying pediatric patients with multisystem inflammatory syndrome in children presenting to a pediatric emergency department. *Am J Emerg Med*. 2022 Jan;51:69-75. doi: 10.1016/j.ajem.2021.10.011.

⁷⁶ Whitworth H, Sartain SE, Kumar R, et al. Rate of thrombosis in children and adolescents hospitalized with COVID-19 or MIS-C. *Blood*. 2021 Jul 15;138(2):190-198. doi: 10.1182/blood.2020010218.

-
- ⁷⁷ Hussain Z, Wangmo R, Gonbo S. Deep Vein Thrombosis After Trivial Blunt Trauma at High Altitude in a SARS-CoV-2 Positive Child: Complication of the Hypercoagulable State. *Indian Pediatr.* 2020 Dec 15;57(12):1182-1183. doi: 10.1007/s13312-020-2077-2.
- ⁷⁸ Saleh M, Alkofide A, Alshammari A, et al. Changes in Hematological, Clinical and Laboratory Parameters for Children with COVID-19: Single-Center Experience. *J Blood Med.* 2021 Sep 4;12:819-826. doi: 10.2147/JBM.S321372.
- ⁷⁹ Theocharis P, Wong J, Pushparajah K, 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. doi: 10.1093/ehjci/jeaa212.
- ⁸⁰ Sun D, Chen X, Li H, et al. SARS-CoV-2 infection in infants under 1 year of age in Wuhan City, China. *World J Pediatr.* 2020 Jun;16(3):260-266. doi: 10.1007/s12519-020-00368-y.
- ⁸¹ Visveswaran GK, Morparia K, Narang S, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection and Thrombosis: Phlegmasia Cerulea Dolens Presenting with Venous Gangrene in a Child. *J Pediatr.* 2020 Nov;226:281-284.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.07.032.
- ⁸² M Ravindra V, Denorme F, D Alexander M, et al. Endovascular mechanical thrombectomy in a child with COVID-19: Clot analysis reveals a novel pathway in the neuroinflammatory cascade resulting in large-vessel occlusion. *Interv Neuroradiol.* 2022 Apr 21:15910199221094758. doi: 10.1177/15910199221094758.
- ⁸³ García-Gil MF, García García M, Monte Serrano J, et al. Acral purpuric lesions (erythema multiforme type) associated with thrombotic vasculopathy in a child during the COVID-19 pandemic. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020 Sep;34(9):e443-e445. doi: 10.1111/jdv.16644.
- ⁸⁴ Cintează E, Voicu C, Filip C, et al. Myocardial Infarction in Children after COVID-19 and Risk Factors for Thrombosis. *Diagnostics (Basel).* 2022 Apr 1;12(4):884. doi: 10.3390/diagnostics12040884.
- ⁸⁵ Turbin RE, Wawrzusin PJ, Sakla NM, et al. Orbital cellulitis, sinusitis and intracranial abnormalities in two adolescents with COVID-19. *Orbit.* 2020 Aug;39(4):305-310. doi: 10.1080/01676830.2020.1768560.
- ⁸⁶ Jillella DV, Philbrook B, Ortolani E, et al. Successful Endovascular Therapy in COVID-19 Associated Pediatric Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2021 Dec;30(12):106152. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.106152.
- ⁸⁷ Blazkova J, Skalicky P, Bradac O, Benes V Jr. Cerebral venous sinus thrombosis in infant with COVID-19. *Acta Neurochir (Wien).* 2022 Mar;164(3):853-858. doi: 10.1007/s00701-022-05116-x.

-
- ⁸⁸ Saleh NY, Aboelghar HM, Salem SS, et al. The severity and atypical presentations of COVID-19 infection in pediatrics. *BMC Pediatr.* 2021 Mar 25;21(1):144. doi: 10.1186/s12887-021-02614-2.
- ⁸⁹ Cursi L, Calo Carducci FI, et al. Severe COVID-19 Complicated by Cerebral Venous Thrombosis in a Newborn Successfully Treated with Remdesivir, Glucocorticoids, and Hyperimmune Plasma. *Int J Environ Res Public Health.* 2021 Dec 15;18(24):13201. doi: 10.3390/ijerph182413201.
- ⁹⁰ Amonkar PS, Gavhane JB, Kharche SN, et al. Aortic thrombosis in a neonate with COVID-19-related fetal inflammatory response syndrome requiring amputation of the leg: a case report. *Paediatr Int Child Health.* 2021 Aug;41(3):211-216. doi: 10.1080/20469047.2021.1968596.
- ⁹¹ Bigdelian H, Sedighi M, Sabri MR, et al. Case Report: Acute Intracardiac Thrombosis in Children With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Front Pediatr.* 2021 Jun 25;9:656720. doi: 10.3389/fped.2021.656720.
- ⁹² Anvekar P, Lohana P, Kalaiger AM, et al. The Unfamiliar Case of COVID-19 Induced Cerebral Venous Sinus Thrombosis in a Pediatric Patient. *Cureus.* 2021 Aug 16;13(8):e17209. doi: 10.7759/cureus.17209.
- ⁹³ Persson J, Shorofsky M, Leahy R, et al. ST-Elevation Myocardial Infarction due to Acute Thrombosis in an Adolescent With COVID-19. *Pediatrics.* 2021 Aug;148(2):e2020049793. doi: 10.1542/peds.2020-049793.
- ⁹⁴ Flood SM, Osborne CM, Martin B, et al. Severe SARS-CoV-2 Infection in a Pediatric Patient Requiring Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Case Rep Pediatr.* 2020 Oct 9;2020:8885022. doi: 10.1155/2020/8885022.
- ⁹⁵ Bin Ali T, Elyamany G, Nojoom M, et al. Unusual presentation of COVID-19 in a child complicated by massive acute pulmonary embolism and lung infarction. *Hematol Rep.* 2021 Mar 12;13(1):8874. doi: 10.4081/hr.2021.8874.
- ⁹⁶ Siracusa L, Cascio A, Giordano S, et al. Neurological complications in pediatric patients with SARS-CoV-2 infection: a systematic review of the literature. *Ital J Pediatr.* 2021 Jun 2;47(1):123. doi: 10.1186/s13052-021-01066-9.
- ⁹⁷ Essajee F, Solomons R, Goussard P, et al. Child with tuberculous meningitis and COVID-19 coinfection complicated by extensive cerebral sinus venous thrombosis. *BMJ Case Rep.* 2020 Sep 14;13(9):e238597. doi: 10.1136/bcr-2020-238597.
- ⁹⁸ Ouarradi AE, Chekhlabi N, Elharras M, et al. Acute pulmonary embolism in a child following SARS-CoV-2 infection: a case report. *Pan Afr Med J.* 2021 Feb 4;38:125. doi: 10.11604/pamj.2021.38.125.27954.

-
- ⁹⁹ Silvestri P, Clemente A, Spalice A, et al. Case Report: Cerebral Venous Sinus Thrombosis in a Young Child With SARS-CoV-2 Infection: The Italian Experience. *Front Neurol*. 2022 Mar 31;13:861345. doi: 10.3389/fneur.2022.861345.
- ¹⁰⁰ Hoang A, Chorath K, Moreira A, et al. COVID-19 in 7780 pediatric patients: A systematic review. *EClinicalMedicine*. 2020 Jun 26;24:100433. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100433.
- ¹⁰¹ Chaubal G, Hatimi H, Nanavati A, et al. Pediatric living donor intestine transplant following an atypical complication of COVID-19: A unique case report from India. *Am J Transplant*. 2021 Dec;21(12):4079-4083. doi: 10.1111/ajt.16798.
- ¹⁰² Vallejo S, Mendez-Echevarria A, Del Rosal T, et al. Omicron and Thrombosis in Children: Cause for Concern? *Pediatr Infect Dis J*. 2022 May 1;41(5):e252-e254. doi: 10.1097/INF.0000000000003501.
- ¹⁰³ Krasic S, Popovic S, Kravljanc R, et al. Intracardiac Thrombosis in the Three-Year-Old Boy with Normal Left Ventricle Systolic Function in MIS-C Associated with COVID-19. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2022 Mar 1;14(1):e2022028. doi: 10.4084/MJHID.2022.028.
- ¹⁰⁴ Ankola AA, Bradford VR, Newburger JW, et al. Coagulation profiles and viscoelastic testing in multisystem inflammatory syndrome in children. *Pediatr Blood Cancer*. 2021 Dec;68(12):e29355. doi: 10.1002/pbc.29355.
- ¹⁰⁵ Foronda FAK, Fernandes LR, Lahoz ALC, et al. Electrical impedance tomography clues to detect pulmonary thrombosis in a teenager with COVID-19. *Pediatr Radiol*. 2022 Jan;52(1):144-147. doi: 10.1007/s00247-021-05199-1.
- ¹⁰⁶ Tehseen S, Williams S, Robinson J, et al. Thrombosis and hemorrhage experienced by hospitalized children with SARS-CoV-2 infection or MIS-C: Results of the PICNIC registry. *Pediatr Blood Cancer*. 2022 Sep;69(9):e29793. doi: 10.1002/pbc.29793.
- ¹⁰⁷ Schroder J, Lund MAV, Vejstrup N, et al. Left ventricular thrombus in multisystem inflammatory syndrome in children associated with COVID-19. *Cardiol Young*. 2022 Jan;32(1):138-141. doi: 10.1017/S1047951121002456.
- ¹⁰⁸ Ioannidou L, Dettoraki A, Noni M, et al. Pulmonary embolism in adolescent with COVID-19 during aromatase inhibitor therapy. *Pediatr Pulmonol*. 2022 Jul;57(7):1789-1791. doi: 10.1002/ppul.25944.
- ¹⁰⁹ Minen F, Hands C, Mustafa MR, et al. Thrombophilia in Pediatric Patients with Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Secondary to Coronavirus Disease 2019 Supported on Extracorporeal Membrane Oxygenation. *ASAIO J*. 2021 Jan 1;67(1):7-11. doi: 10.1097/MAT.0000000000001270.
- ¹¹⁰ Petters LM, Vogel TP, Munoz FM, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children associated with SARS-CoV-2 in a solid organ transplant recipient. *Am J Transplant*. 2021 Jul;21(7):2596-2599. doi: 10.1111/ajt.16572.

-
- ¹¹¹ Cohen CT, Riedl RA, Gowda ST, et al. Pulmonary embolism in pediatric and adolescent patients with COVID-19 infection during the SARS-CoV-2 delta wave. *Pediatr Blood Cancer*. 2022 Aug;69(8):e29721. doi: 10.1002/pbc.29721.
- ¹¹² Appavu B, Deng D, Dowling MM, et al. Arteritis and Large Vessel Occlusive Strokes in Children After COVID-19 Infection. *Pediatrics*. 2021 Mar;147(3):e2020023440. doi: 10.1542/peds.2020-023440.
- ¹¹³ Español MG, Gardner RV, Alicea-Marrero MM, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in a Pediatric Patient With Sick Cell Disease and COVID-19: A Case Report. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2022 Jan 1;44(1):e134-e137. doi: 10.1097/MPH.0000000000002191.
- ¹¹⁴ Licciardi F, Pruccoli G, Denina M, et al. SARS-CoV-2-Induced Kawasaki-Like Hyperinflammatory Syndrome: A Novel COVID Phenotype in Children. *Pediatrics*. 2020 Aug;146(2):e20201711. doi: 10.1542/peds.2020-1711.
- ¹¹⁵ Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State. *N Engl J Med*. 2020 Jul 23;383(4):347-358. doi: 10.1056/NEJMoa2021756.
- ¹¹⁶ Zachariah P, Johnson CL, Halabi KC, et al. 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*. 2020 Oct 1;174(10):e202430. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.2430. Epub 2020 Oct 5. Erratum in: *JAMA Pediatr*. 2021 Jun 21;;null.
- ¹¹⁷ Marhaeni W, Wijaya AB, Khairiyadi, et al. Coagulation Abnormalities Due to COVID-19 in a Child with Thalassemia. *Indian J Pediatr*. 2021 Apr;88(4):396-397. doi: 10.1007/s12098-020-03600-9.
- ¹¹⁸ Ippolito Bastidas H, Márquez-Pérez T, García-Salido A, et al. Cerebral Venous Sinus Thrombosis in a Pediatric Patient With COVID-19. *Neurol Clin Pract*. 2021 Apr;11(2):e208-e210. doi: 10.1212/CPJ.0000000000000899.
- ¹¹⁹ Tiwari L, Shekhar S, Bansal A, et al. COVID-19 associated arterial ischaemic stroke and multisystem inflammatory syndrome in children: a case report. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021 Jan;5(1):88-90. doi: 10.1016/S2352-4642(20)30314-X.
- ¹²⁰ Schulze-Schiappacasse C, Alarcón-Andrade G, Valenzuela G, et al. Pulmonary Artery Thrombosis in a Newborn With Severe Coronavirus Disease 2019. *Pediatr Infect Dis J*. 2021 Jun 1;40(6):e252-e254. doi: 10.1097/INF.0000000000003131.
- ¹²¹ Davies P, Evans C, Kanthimathinathan HK, et al. Intensive care admissions of children with paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) in the UK: a multicentre observational study. *Lancet Child Adolesc Health*.

2020 Sep;4(9):669-677. doi: 10.1016/S2352-4642(20)30215-7. Epub 2020 Jul 9. Erratum in: *Lancet Child Adolesc Health*. 2020 Jul 17;:

¹²² Raffini L, Huang YS, Witmer C, et al. Dramatic increase in venous thromboembolism in children's hospitals in the United States from 2001 to 2007. *Pediatrics*. 2009 Oct;124(4):1001-8. doi: 10.1542/peds.2009-0768.

¹²³ Wang JG, Zhong ZJ, Li M, et al. Coronavirus Disease 2019-Related Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biochem Res Int*. 2021 Jul 15;2021:5596727. doi: 10.1155/2021/5596727.

¹²⁴ Rentsch CT, Beckman JA, Tomlinson L, et al. Early initiation of prophylactic anticoagulation for prevention of coronavirus disease 2019 mortality in patients admitted to hospital in the United States: cohort study. *BMJ*. 2021 Feb 11;372:n311. doi: 10.1136/bmj.n311.

¹²⁵ Goldenberg NA, Sochet A, Albisetti M, et al. Consensus-based clinical recommendations and research priorities for anticoagulant thromboprophylaxis in children hospitalized for COVID-19-related illness. *J Thromb Haemost*. 2020 Nov;18(11):3099-3105. doi: 10.1111/jth.15073.

¹²⁶ Capone CA, Subramony A, Sweberg T, et al. Characteristics, Cardiac Involvement, and Outcomes of Multisystem Inflammatory Syndrome of Childhood Associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 Infection. *J Pediatr*. 2020 Sep;224:141-145. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.06.044.

¹²⁷ Elias MD, McCrindle BW, Larios G, et al. Management of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With COVID-19: A Survey From the International Kawasaki Disease Registry. *CJC Open*. 2020 Nov;2(6):632-640. doi: 10.1016/j.cjco.2020.09.004.

¹²⁸ Bansal N, Azeka E, Neunert C, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome Associated with COVID-19 Anti-thrombosis Guideline of Care for Children by Action. *Pediatr Cardiol*. 2021 Oct;42(7):1635-1639. doi: 10.1007/s00246-021-02651-9.

¹²⁹ Llitjos JF, Leclerc M, Chochois C, et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost*. 2020 Jul;18(7):1743-1746. doi: 10.1111/jth.14869.

¹³⁰ Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020 Aug;18(8):1995-2002. doi: 10.1111/jth.14888.

¹³¹ Sochet AA, Morrison JM, Jaffray J, et al. Enoxaparin Thromboprophylaxis in Children Hospitalized for COVID-19: A Phase 2 Trial. *Pediatrics*. 2022 Jul 1;150(1):e2022056726. doi: 10.1542/peds.2022-056726.

¹³² Sharathkumar AA, Faustino EVS, Takemoto CM. How we approach thrombosis risk in children with COVID-19 infection and MIS-C. *Pediatr Blood Cancer*. 2021 Jul;68(7):e29049. doi: 10.1002/psc.29049.

¹³³ Dorgalaleh A, Tabibian S, Mohammadamini M, et al. Do congenital bleeding disorders have a protective effect against COVID-19? A prospective study. *Int J Lab Hematol*. 2021 Jun;43(3):e124-e127. doi: 10.1111/ijlh.13413.

¹³⁴ Pipe SW, Kaczmarek R, Srivastava A, Pierce GF, Makris M, Hermans C; Interim Guidance; Coagulation Products Safety, Supply and Access (CPSSA) Committee of the World Federation of Hemophilia. Management of COVID-19-associated coagulopathy in persons with haemophilia. *Haemophilia*. 2021 Jan;27(1):41-48. doi: 10.1111/hae.14191.

¹³⁵ Prochaska E, Jang M, Burd I. COVID-19 in pregnancy: Placental and neonatal involvement. *Am J Reprod Immunol*. 2020 Nov;84(5):e13306. doi: 10.1111/aji.13306.