

ÇOCUKLARDA COVID-19 İLİŞKİLİ MULTİSİSTEM İNFLAMATUAR SENDROM PATOFİZYOLOJİSİ

PATHOPHYSIOLOGY OF COVID 19 RELATED MULTISYSTEM INFLAMMATORY SYNDROME IN CHILDREN

Emine AKKUZU¹

¹Isparta Şehir Hastanesi, Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi

Cite this article as: Akkuzu E. Pathophysiology of Covid-19 Related Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. Med J SDU 2021; (özelsayı-1):93-96.

Öz

Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) salgını ilk kez Asya'dan başlayıp ardından tüm dünyaya yayıldığına, ilk bulgular enfeksiyonun çocuklarda daha hafif semptomlarla görüldüğü şeklindeydi. Ancak Nisan 2020 ortalarında önce İngiltere, ardından İtalya, İspanya, Amerika olmak üzere bir çok ülkeden çoklu organ yetmezliği bulgularıyla başvuran hastalar rapor edildi ve yeni bir hiperinflammatuar sendrom olan çocuklarda multisistem inflammatuar sendrom (MIS-C) tanımlandı. MIS-C'nin erişkinlerdeki şiddetli akut respiratuvar sendromu koronavirüsü 2 (SARS-CoV-2) piklerinden 4-6 hafta sonra görülme sıklığı artması nedeniyle bir enfeksiyon sonrası süreç olduğu düşünülmektedir. MIS-C Kawasaki hastalığı, sitokin salınım sendromu, makrofaj aktivasyon sendromu ile benzerlikleri olsa da ayrı bir immün fenotipe sahiptir. MIS-C patofizyolojisi ve neden bazı çocuklarda gelişip diğerlerinde gelişmediği net bilinmemektedir. Çocuklarda genellikle asemptomatik veya hafif semptomlarla geçen erken enfeksiyon, makrofaj aktivasyonuna ve ardından yardımcı T hücrelerin uyarılmasına neden olur. Bunun sonucunda tümör nekrozis faktör (TNF), interlökin (IL)-6, IL-1 β , IL-4, IL-23, IL-18, IL-12 ve interferon (IFN) gibi sitokinlerin salınımına/fırtınasına, makrofajların, nötrofillerin ve monositlerin uyarılmasına neden olur. MIS-C patogenezi anlamak ve COVID-19 pandemisi yeni piklerle devam ederken

tedavisine ve önlenmesine rehberlik etmek için daha fazla araştırma yapılmasına ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: MIS-C, multisistem inflammatuar sendrom, çocuklar, SARS-CoV-2, COVID-19, patofizyoloji, immün yanıt, interlökin.

Abstract

When the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak was first reported in Asia and then spread worldwide, the initial findings showed that the infection was milder in children. However, in mid-April 2020, patients from many countries, first in England, then Italy, Spain, and United States of America, were reported with multiple organ failure symptoms, and multisystem inflammatory syndrome (MIS-C) was identified in children as a new hyperinflammatory syndrome. MIS-C is thought to be a post-infection process due to its increased incidence 4-6 weeks after the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) peaks in adults. Although it has similarities with Kawasaki disease, cytokine release syndrome and macrophage activation syndrome have a separate immune phenotype. The pathophysiology of MIS-C and why it develops in some children and not in others is not clear. Early infection, usually asymptomatic or with mild symptoms in children, causes macrophage activation followed by stimulation of helper

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: eminemencek@hotmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 31.03.2021 • Kabul tarihi/Accepted Date: 06.04.2021

ORCID IDs of the authors: E.A. 0000 0001 8698 5928

T cells. This causes the release of cytokines such as tumor necrosis factor (TNF), interleukin (IL)-6, IL-1 β , IL-4, IL-23, IL-18, IL-12, and interferon (IFN) and stimulation of macrophages, neutrophils, and monocytes. Further research is imperative to understand the pathogenesis of MIS-C and to guide its treatment

and prevention as the COVID-19 pandemic continues with new peaks.

Keywords: MIS-C, multisystem inflammatory syndrome, children, SARS-CoV-2, COVID-19, pathogenesis, immune response, interleukin.

Giriş

Koronavirus hastalığı 2019 (COVID-19) salgını ilk kez Asya'da rapor edildikten sonra tüm dünyaya yayıldı. İlk bulgular enfeksiyonun çocuklarda daha hafif semptomlarla görüldüğü şeklindeydi. Daha sonra, Nisan 2020'de İngiltere'deki Ulusal Sağlık Hizmetinden şiddetli akut respiratuvar sendromu koronavirüsü 2 (SARS-CoV-2) enfeksiyonu için nazofarengeal reverse transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) testi veya antikör testi ile pozitif saptanan; ateş, hipotansiyon, şiddetli karın ağrısı ve kardiyak disfonksiyon ile başvuran daha büyük okul çağındaki çocuklar ve ergen vakaları hakkında endişe verici bir uyarı geldi (1). Bu çocuklar, yüksek serum interlökin (IL)-6 seviyeleri dahil olmak üzere sitokin fırtınası laboratuvar bulgularına sahipti ve yeterli dolaşımı sağlamak için sıklıkla inotropik desteğe ihtiyaç duydular. Bu hastaların çoğunun yalnızca birkaç gün içinde yoğun bakım ihtiyaçları kalmadı, ancak nadir de olsa ölümler bildirildi. Bu bulgularla başvuran çocukların vaka serileri başta İngiltere (1), İtalya (2), İspanya (3) ve Amerika Birleşik Devletleri (4) olmak üzere birçok ülkeden yapıldı. Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC), Mayıs 2020'de Amerika Birleşik Devletleri'nde kullanılmak üzere bir vaka tanımı geliştirdi ve durumu çocuklarda multisistem inflamatuvar sendrom (MIS-C) olarak adlandırdı (5-7).

MIS-C insidansı 2/100.000'dir ve sıklıkla okul çağı çocuklarda ve adölesanlarda görülür (8). MIS-C'li birçok çocuk komplet veya inkomplet Kawasaki hastalığı (KH) kriterlerini karşılarken, epidemiyolojik açıdan KH'dan farklıdır. MIS-C vakalarının çoğu, önceden sağlıklı olan okul çocuklarında ve ergenlerde görülmekte, Siyahi ve İspanyol çocuklar daha sık etkilenmektedir. Aksine, klasik KH tipik olarak bebekleri ve küçük çocukları etkiler ve Doğu Asya'da ve Asya kökenli çocuklarda daha yüksek bir insidansa sahiptir (9).

MIS-C, ateş ve çoklu organ yetmezliği (gastrointestinal, kardiyovasküler, cilt, nörolojik, solunum, nefrolojik, hepatolojik dahil) ile karakterizedir ve hastalarda %80'e varan yoğun bakım ünitesine yatış ihtiyacı ve %2 mortalite görülür (8,10).

Sendromun, KH, makrofaj aktivasyon sendromu

(MAS) ve sitokin salınım sendromu ile bazı klinik benzerliklerle birlikte koronavirüse karşı anormal bir immün yanıtta kaynaklandığı öne sürülmüştür. Mevcut çalışmalara dayanarak, MIS-C'nin KH ve MAS'dan farklı bir immünofenotipe sahip olduğu düşünülmektedir (11,12). SARS-CoV-2'nin anormal immün yanıtı tetiklediği mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir. Yayınlardaki MIS-C vakaları yetişkinler arasındaki en yüksek COVID-19 insidansının yaklaşık 4-6 hafta sonrasına denk gelmektedir ve COVID-19 vakalarının zirvesine göre bu vakaların artış zamanlamasına dayalı olarak bir enfeksiyon sonrası süreç olduğu düşünülmektedir (9).

Etkilenen çocukların çoğunun SARS-CoV-2 için PCR testi negatif, ancak serolojileri pozitifdir; bu durum, MIS-C'nin akut hastalıktan sonra ortaya çıkan inflamasyon ile ilişkili olduğu hipotezini daha da desteklemektedir. Bununla birlikte, bazı çocukların PCR testi pozitifdir. Mevcut vaka serilerinde, hem PCR hem de seroloji uygulanan 783 çocuk hastanın %60'ında PCR negatif ve seroloji pozitif, %34'ünde her iki testte de pozitif ve %5'inde ise her iki testte de negatif saptanmıştır (2,6,8,10,13).

MIS-C'nin Çin ve COVID-19'dan etkilenen diğer Asya ülkelerinde tanımlanmaması gerçeği, koronavirüslerdeki varyasyonlara veya bu popülasyonların artan duyarlılık veya genomik varyasyonuna ilişkin spekülasyonlara yol açmıştır (14).

MIS-C'li 11 çocukta SARS-CoV-2 viral sekanslarını inceleyen bir çalışmada, MIS-C'siz akut COVID-19'lu çocuklardan alınan viral sekanslarla karşılaştırıldığında herhangi bir farklılık tespit edilmemiştir (15). Bu ön veriler, neden bazı çocukların SARS-CoV2 enfeksiyonu sonrası multi sistemik enflamasyon geliştirdiğini, diğerlerinin ise geliştirmedini sadece viral faktörlerin açıklamadığını göstermektedir. MIS-C'de anormal inflamatuvar yanıtlardan konakçı faktörlerin sorumlu olması daha olasıdır. MIS-C'nin epidemiyolojisi genellikle sağlıklı çocukları etkilemesi, ergen ve okul yaş grubunda daha sık görülmesi ile; bir yaşından küçük bebeklerde ve altta yatan hastalığı olan çocuklarda şiddetli olma eğilimindeki akut COVID-19 hastalığından farklıdır (9).

SARS-CoV2 ile erken enfeksiyon, çocuklarda muhte-

melen asemptomatiktir veya hafif semptomatiktir. Tipik olarak SARS-CoV-2 enfeksiyonu başlangıcından yaklaşık 1 hafta sonra yetişkinlerde görülen klinik bozulma ve ciddi solunum yetmezliğinin, viral enfeksiyonun doğrudan hücresel hasarının aksine, bağışıklık sisteminin disregülasyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir. Çocuklar, muhtemelen anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE)-2 reseptörünün (SARS-CoV-2'nin hedefi) daha düşük gen ekspresyonu nedeniyle yetişkinlere kıyasla daha az pulmoner belirtilere sahiptir (16). Solunum yolu hastalığı olan yetişkinlerde immün disregülasyon, lenfopeni (özellikle NK hücreleri, CD4 T lenfositleri ve B lenfositleri) ve tümör nekroz faktörü (TNF) ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin sürekli üretimi ile karakterizedir (17). Bu immün disregülasyon, IL-6 reseptörüne karşı kullanılan monoklonal antikor (tocilizumab) gibi immünomodülatör tedavilerin temeli olmuştur.

Bazı çocuklarda bu erken enfeksiyon, makrofaj aktivasyonuna ve ardından yardımcı T hücrelerin uyarılmasına neden olur. Bu da TNF, IL-6, IL-1 β , IL-4, IL-23, IL-18, IL-12 ve interferon (IFN) gibi sitokinlerin salınımına/fırtınasına, makrofajların, nötrofillerin ve monositlerin uyarılmasına neden olur (18,19). MIS-C ve KH'da ortak mekanizma endotel hasarının varlığı (20) ve IL-1 β yolağının uyarılmasıdır (21). IL-1, endotel hücrelerinde ve doğal immün yanıtta yer alan diğer hücrelerde bulunan toll-like reseptörlerin (TLR) bağlanması yoluyla nükleer faktör kappa B (NF-kB) yolağının aktivasyonu üzerine IL-18 ile birlikte üretilen bir pleiotropik sitokindir (22). MIS-C'li çocuklarda sıklıkla IL-1 β ile birlikte üretilen ve kaspaz 1'in aktivasyonu yoluyla pro-IL-18'den IL-18'e dönüştürülen artmış IL-18 görülür (23). IL-18, IFN seviyelerini ve fonksiyonel aktivitelerini artırır (24). MIS-C'de, sitokin fırtınası ve artmış IL-18 ve IFN düzeyleri mevcuttur (25).

NOD benzeri reseptör proteini 3 (NLRP3) hücre içi inflamazom komplekslerinin aktivasyonu üzerine kaspaz 1 tarafından enzimatik bölünme gerektiren bir pro-sitokindir (22). NLRP3'ün ve IL-1 β 'nin uyarılmasının, MIS-C ve MIS-C benzeri enfeksiyon sonrası durumlar için patogeneze anahtar rol oynayabileceği düşünülmektedir (26). SARSCoV 3a proteini dahil viral proteinler, makrofajlarda NLRP3 inflamazomunu doğrudan aktive edebilir. Ayrıca bazı genomik çalışmalar, NLRP3'ün negatif bir düzenleyicisi olan inositol 1,4,5-trifosfat 3 kinaz geninin işlev kaybına bağlı olarak artmış KH ve korener arter anevrizması riski ile single nükleotid polimorfizm ilişkisini göstermiştir (27). Benzer genetik risk faktörlerinin MIS-C patogenezinde de rol oynaması muhtemeldir. IL-1 yolağının patofizyolojideki önemi nedeniyle, MIS-C tedavisinde inflamasyonu kontrol etmek ve doku hasarı riskini

azaltmak için IL-1 reseptör antagonisti (anakinra) kullanılmaktadır (26).

Diğer taraftan, MIS-C'de SARS-CoV-2 enfeksiyonu tarafından otoimmün yanıtların ve inflamasyonun tetiklenmesi, doku hasarını açıklamak için çekici bir hipotez olmasına rağmen otoantikörlerin patogenezdaki rolü henüz net belirlenememiştir. Otoantikörler için hedef antijenler, mukoza ve kalp dokularında, endotelial hücrelerde ve sitokin moleküllerinde gösterilmiştir (18). Fcy reseptörlerini eksprese eden nötrofiller ve monositler, muhtemelen otoantikörlerle etkileşime girerek ve immün komplekslerin oluşumuyla sonuçlanarak hastalık patogenezinin sorumlu tutulmaktadır (18,19). Immün globülin G üreten hücrelerin KH'nın akut evresinde arttığı ve intravenöz immün globülin (IVIg) uygulamasından sonra azaldığı bilinmektedir (28). Benzer şekilde SARS-CoV-2'ye karşı antikörlerin veya otoantikörlerin MIS-C ve KH'da da hastalık patogenezinin katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (18,19).

Bu doğal veya kazanılmış immün yanıt sonucu oluşan hiperinflamasyon durumu ve muhtemel genetik yakınlık ile semptomatik veya asemptomatik COVID-19 enfeksiyonunu takiben gecikmiş bir immünolojik fenomen olarak düşünülen MIS-C gelişmektedir (29).

MIS-C'li çocukların yaşadığı belirgin sitokin fırtınası için alternatif bir hipotez, koronavirüslerin tip I ve tip III IFN yanıtlarını bloke etmelerinden kaynaklanmaktadır (30,31). SARS-CoV-2 enfeksiyonuna IFN yanıtının zamanlaması, viral yük ve konakçı yanıtındaki genetik farklılıklara göre değişebilir. Viral yük düşük olduğunda, IFN yanıtı devreye girer ve viral klirens katkıda bulunur, bu da hafif enfeksiyonla sonuçlanır. Viral yük yüksek olduğunda ve/veya genetik faktörler antiviral yanıtları yavaşlattığında, virüs replikasyonu IFN yanıtını geciktirebilir ve adaptif yanıtlar virüsü temizlemeden önce sitokin fırtınası ortaya çıkabilir ve bu da çocuklarda MIS-C dahil olmak üzere ciddi hastalığa neden olabilir (5).

Sonuç olarak; çocuklar ve ergenlerde SARS-CoV-2 enfeksiyonunun bu ciddi, gecikmiş komplikasyonunda duyarlılık/yatkınlık faktörleri, tetikleyicileri ve hastalık mekanizmaları hakkında pek çok şey bilinmemektedir. Bu hastalığın patogenezinin anlamak ve COVID-19 pandemisi yeni piklerle devam ederken tedavisine ve önlenmesine rehberlik etmek için daha fazla araştırma yapılmasına ihtiyaç vardır.

Gelecekteki Meseleler

MIS-C'nin patogenezinin açıklığa kavuşturmak, rasyonel yönetim stratejilerini ve olası önleyici tedbirleri planlamak için önemlidir. MIS-C hastalarının kayıtları

rının tutulması, risk faktörlerinin, prognoz ve olası sekellerin belirlenmesinde en uygun yoldur. Genetik araştırmalar, neden bazı çocukların SARS-CoV-2 enfeksiyonu sonrası MIS-C geliştirdiğini anlamamız açısından hayati önem taşıyacaktır (14).

Dünya genelinde yaygın bir SARS-CoV-2 aşısı kullanımını, bunun muhtemelen immün aracılı bir fenomen olduğu göz önüne alındığında, teorik olarak MIS-C'ye yatkınlık yaratabilir. MIS-C riski, elde edilen immün yanıtın niteliklerine bağlı olacaktır (32). Çocuklarda aşılama denemeleri başladığından, MIS-C insidansının yakından izlenmesi gerekecektir.

Kaynaklar

- Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet* 2020;395, 1607–1608.
- Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet* 2020; 395:1771.
- Cabrero-Hernández M. et al. Severe SARS-CoV-2 infection in children with suspected acute abdomen: a case series from a tertiary hospital in Spain. *Pediatr Infect Dis J*. 2020 Aug;39(8):e195-e198.
- Chiotos, K. et al. Multisystem inflammatory syndrome in children during the COVID-19 pandemic: a case series. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2020 Jul 13;9(3):393-398. PMID:32463092
- Rowley AH. Understanding SARS-CoV-2-related multisystem inflammatory syndrome in children. *Nat Rev Immunol*. 2020 Aug;20(8):453-454. PMID: 32546853
- CDC Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/mis-c/hcp/>. Accessed 11 Aug 2020.
- Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19 Scientific brief: World Health Organization. <https://www.who.int/publications-detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>. Accessed 15 May 2020.
- Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N Engl J Med* 2020; 383:334.
- Son MBF, Friedman K. COVID-19: Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) clinical features, evaluation, and diagnosis. [https://www.uptodate.com/contents/covid-19-multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-mis-c-clinical-features-evaluation-and-diagnosis?](https://www.uptodate.com/contents/covid-19-multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-mis-c-clinical-features-evaluation-and-diagnosis?search=multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-mis-c-clinical-features-evaluation-and-diagnosis)
- Whittaker E, Bamford A, Kenny J, et al. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. *JAMA* 2020; 324:259.
- 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; 26:1701.
- 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; 130:5942.
- Godfred-Cato S, Bryant B, Leung J, et al. COVID-19-Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children - United States, March-July 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69:1074.
- Nakra NA, Blumberg DA, Herrera-Guerra A, Lakshminrusimha S. Multi-System Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Following SARS-CoV-2 Infection: Review of Clinical Presentation, Hypothetical Pathogenesis, and Proposed Management. *Children (Basel)*. 2020 Jul 1;7(7):69. PMID: 32630212
- Pang J, Boshier FAT, Alders N, et al. SARS-CoV-2 Polymorphisms and Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Pediatrics* 2020; 146.
- Bunyavanich S, Do A, Vicencio A. Nasal gene expression of angiotensin-converting enzyme 2 in children and adults. *JAMA* 2020 Jun 16;323(23):2427-2429.
- Giamarellos-Bourboulis EJ, Netea MG, Rovina N, Akinosoglou K, Antoniadou A, et al. Complex immune dysregulation in COVID-19 patients with severe respiratory failure. *Cell Host Microbe* 2020 Jun 10;27(6):992-1000.e3. doi: 10.1016/j.chom.2020.04.009. Epub 2020 Apr 21. [CrossRef]
- Gruber C, Patel R, Trachman R, Lepow L, Amanat F, Krammer F, et al. Mapping systemic inflammation and antibody responses in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C). *medRxiv*. 2020;2020.07.04.20142752. 91.
- Consiglio CR, Cotugno N, Sardh F, Pou C, Amodio D, Rodriguez L, et al. The Immunology of multisystem inflammatory syndrome in children with COVID-19. *Cell* 2020;S0092–8674(20):31157.
- Kulhankova K, Kinney KJ, Stach JM, Gourronc FA, Grumbach IM, Klingelutz AJ, et al. The superantigenic toxic shock syndrome toxin 1 alters human aortic endothelial cell function. *Infect Immun* 2018;86:e00848–17. doi: 10.1128/IAI.00848-17
- Lee Y, Wakita D, Dagvadorj J, Shimada K, Chen S, Huang G, et al. IL-1 signaling is critically required in stromal cells in Kawasaki disease vasculitis mouse model: role of both IL-1a and IL-1b. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015;35:2605–16. doi: 10.1161/ATVBAHA.115.306475
- Dinareello CA. Overview of the IL-1 family in innate inflammation and acquired immunity. *Immunol Rev* 2018; 281:8–27. doi: 10.1111/imr.12621
- Gaudino SJ, Kumar P. Cross-talk between antigen presenting cells and T cells impacts intestinal homeostasis, bacterial infections, and tumorigenesis. *Front Immunol* 2019;10:360. doi: 10.3389/fimmu.2019.00360
- Yasuda K, Nakanishi K, Tsutsui H. Interleukin-18 in health and disease. *Int J Mol Sci* 2019;20:649. doi: 10.3390/ijms20030649
- Cheung EW, Zachariah P, Gorelik M, Boneparth A, Kernie SG, Orange JS, et al. Multisystem inflammatory syndrome related to COVID-19 in previously healthy children and adolescents in New York city. *JAMA* 2020;324:259–69. doi: 10.1001/jama.2020.10374
- McMurray JC, May JW, Cunningham MW, Jones OY. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C), a Post-viral Myocarditis and Systemic Vasculitis-A Critical Review of Its Pathogenesis and Treatment. *Front Pediatr* 2020 Dec 16;8:626182. doi: 10.3389/fped.2020.626182. eCollection 2020. PMID: 33425823
- Onouchi Y, Ozaki K, Burns JC, Shimizu C, Terai M, Hamada H, et al. A genome-wide association study identifies three new risk loci for Kawasaki disease. *Nat Genet* 2012;44:517–21. doi: 10.1038/ng.2220
- Xu M, Jiang Y, Wang J, Liu J, Liu C, Liu D, et al. Distinct variations of antibody secreting cells and memory B cells during the course of Kawasaki disease. *BMC Immunol* 2019;20(1):16.
- Kabeerdoss J, Pilonia RK, Karkhele R, Kumar TS, Danda D, Singh S. Severe COVID-19, multisystem inflammatory syndrome in children, and Kawasaki disease: immunological mechanisms, clinical manifestations and management. *Rheumatol Int*. 2021 Jan;41(1):19-32. PMID: 33219837
- Park A, Iwasaki A. Type I and type III interferons — induction, signaling, evasion, and application to combat COVID-19. *Cell Host Microbe* 2020;27: 870–878.
- Blanco-Melo D, et al. Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19. *Cell* 2020; 181:1036–1045.e9
- Beverly PC. Immunology of vaccination. *Br. Med. Bull* 2002;62: 15–28.