

ÇOCUKLUK ÇAĞI COVID-19 HASTALIĞINDA HEMATOLOJİK BULGULAR VE ANTİKOAGÜLAN KULLANIMI

HEMATOLOGICAL MANIFESTATIONS AND ANTICOAGULANT USE IN CHILDREN WITH COVID-19 DISEASE

Ebru YILMAZ KESKİN¹

¹Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji ve Onkoloji BD

Cite this article as: Yılmaz Keskin E. Hematological Manifestations And Anticoagulant Use in Children With Covid-19 Disease. Med J SDU 2021; (ozelsayı-1):61-66.

Öz

Ağır akut respiratuvar sendrom koronavirüs-2 (SARS-CoV-2) ajanının yol açtığı Koronavirüs-2019 hastalığı (COVID-19), bir solunum yolu hastalığı olarak düşünülmekle birlikte, birçok sistemde etkilenmeye yol açabilir. Bu olgularda hematolojik komplikasyonlar izlenebilir. Erişkin COVID-19 hastalarında lenfopeni ve hiperkoagülabilité bildirilmiştir ve bunların varlığı kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Pediatrik COVID-19 olgularında izlenen hematolojik bulguların erişkinlerden farklı özellikler gösterebildiği kaydedilmiştir. Gözlemsel çalışmalar, COVID-19 ilişkili hastalık nedeniyle hastaneye yatırılan çocuklarda, erişkinlerdeki gibi, venöz tromboembolizm riskinin arttığına işaret etmektedir. Ancak, etkilenen olgularda antikoagülan tromboprolaksi önerilerini içeren rehberler ağırlıklı olarak erişkin hastalar için oluşturulmuştur. Bu derlemede SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan çocukların hematolojik bulgularının gözden geçirilmesi ve etkilenen çocuklarda kanıta dayalı antikoagülan tromboprolaksi önerilerinin sunulması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Çocuklar, SARS-CoV-2, COVID-19, Hematolojik bulgular, Venöz tromboembolizm, Tromboprolaksi

Abstract

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) caused by severe acute respiratory syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2), though mainly affecting the respiratory system, may cause manifestations in multiple organ systems, e.g. hematological complications may be observed in affected individuals. Lymphopenia and hypercoagulability have been reported in adult COVID-19 patients, and have been associated with a poor prognosis. Hematological findings observed in pediatric COVID-19 cases have been reported to differ from those seen in adults. Observational studies in children with a COVID-19-related illness have pointed, like in adults, to an increased risk for venous thromboembolism. However, guidelines including recommendations for anticoagulant thromboprophylaxis in COVID-19 patients have mainly been developed for adult population. This review summarizes the hematological manifestations of children with SARS-CoV-2 infection, and presents evidence-based recommendations for anticoagulant thromboprophylaxis in affected children.

Keywords: Children, SARS-CoV-2, Hematological manifestations, Venous thromboembolism, Thromboprophylaxis

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: ebruyilmaz81@hotmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 01.04.2021 • Kabul tarihi/Accepted Date: 03.04.2021

ORCID IDs of the authors: E. Y. K. 0000-0002-1462-9876

Giriş

Dünya Sağlık Örgütü, ağır akut respiratuvar sendrom koronavirüs-2 (SARS-CoV-2) ajanının yol açtığı Koronavirüs 2019 hastalığını (COVID-19), 11 Mart 2020 tarihinde pandemi olarak ilan etmiştir. Hastalık çocuklarda erişkinlere göre daha hafif klinik seyir gösterme eğilimindedir, ancak çocuklarda da SARS-CoV-2 enfeksiyonu sonrasında ağır olgular, ölümler ve yeni tanımlanan bir durum olan multisistem enflamatuvar sendrom (MIS-C) olguları bildirilmiştir (1,2).

Çocuklarda ve adolesanlarda COVID-19 enfeksiyonunun en sık semptomları ateş ve öksürük olarak bildirilirken, olguların daha az bir kısmında ishal gibi gastrointestinal semptomlar da gözlenmiştir (3). Esas olarak bir solunum sistemi hastalığı olsa da, COVID-19'un bir multisistem hastalığı olduğu ve çok sayıda klinik bulgusunun olabileceği kabul edilmektedir (4,5). Erişkinlerde sık olarak bildirilen hematolojik komplikasyonlar arasında lenfopeni ve hiperkoagülabilitate yer almaktadır. Lenfopeni daha ağır bir klinik tablo ve kötü prognoz ile ilişkilendirilirken, hiperkoagülabilitate ağır, ölümcül olabilen komplikasyonlar ile ilişkilendirilmiştir (6,7).

Lökosit Sayısı Anormallikleri

Yaşları 6 hafta-17 yaş arasında değişen COVID-19 enfeksiyonlu 66 çocuğun laboratuvar bulgularının dahil edildiği sistematik bir derlemede, çocukların çoğunda lökosit sayılarının normal aralıkta olduğu bildirilmiştir. Sadece iki süt çocuğunda (%3) lenfopeni bulunmuştur; bu çocukların ikisinde de klinik ağır seyretmemiştir (8). Yazarlar bu gözlemlerini, çocuklardaki immün sistemin daha az olgunlaşmış olmasına bağlamışlardır. Küçük yaşta anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE2) daha az gelişmiştir; bu durum, lenfopeninin daha nadir olarak gelişmesi ve COVID-19 prognozunun daha iyi olması gözlemlerini açıklayabilir (3,9). Yüksek lenfosit sayılarının varlığında viral nükleik asit pozitifliğinin daha kısa süreli, dolayısıyla virüs klerensinin daha hızlı olması gözlemi de bu açıklamayı destekleyebilir (10).

Diğer iki sistematik derleme ve meta-analizde de COVID-19 olan çocukların çoğunun lökosit sayılarının normal olduğu ve en sık anormalliğin lökopeni olduğu bildirilmiştir (11,12).

Çin'den yayınlanan ve hastaneye yatırılan 486 pediatrik COVID-19 hastasının dahil edildiği bir çalışmada, çocuklardaki en sık anormallikler lenfositoz (%22) ve lökopeni (%21) olarak bildirilmiştir (13). Dikkate alınması gereken bir nokta, hastaneye yatırılmış olsalar da bu çocukların çoğunda klinik tablonun hafif olduğu,

olguların sadece %3'ünde ağır etkilenme bulunduğu. Bu durum, çalışmaya alınan hastalardaki düşük lenfopeni oranını açıklayabilir.

Çin ve Vietnam'dan COVID-19 tanılı 160 yenidoğan ve süt çocuğunun verilerinin dahil edildiği bir çalışmada, en sık laboratuvar bulgularının lenfositoz (%61) ve lenfopeni (%16) olduğu görülmüştür. Bu olguların %7'sinde hastalık yoğun bakım izlemi gerektirdiği ve bir bebek kaybedildiği için, yenidoğan ve süt çocuklarında ağır hastalık oranının daha yüksek olduğu düşünülmüştür (14).

Özet olarak, COVID-19 olan çocukların çoğunda lökosit sayısı normaldir ve lenfopeni erişkinlere göre daha nadirdir. Lenfopeni erişkinlerde COVID-19 hastalığının ağırlığı ile ilişkili olduğu için (15), çocuklarda anlamlı lenfopeni bulunmaması bu yaş grubunda hastalığın seyrinin daha hafif olması ile açıklanabilir (16). COVID-19 olan çocuklarda en sık gözlenen lökosit anormalliği lökopeni olarak bildirilirken, yenidoğan ve süt çocuklarında lenfositoz daha sık görülmüştür. Dolayısıyla, COVID-19 olan çocuklarda lökositleri sadece hastalığın klinik şiddeti değil, çocuğun yaşı da etkileyebilir.

Eritrosit Sayısı/Hemoglobin Düzeyi Anormallikleri

COVID-19 olan çocuklarda eritrosit sayıları veya hemoglobin düzeylerinde anormallik bulunmamıştır (17-20). Hemoglobin düzeyleri hem asemptomatik olan hem de ağır kliniği olan çocuklarda normal olarak bildirilmiştir (17,20). Ayrıca, hemoglobin düzeyleri, yoğun bakım ünitesinde ve diğer ünitelerde izlenen hastalar arasında farklılık göstermemiştir (17-19). Anemi, SARS-CoV-2 enfeksiyonu ilişkili Kawasaki benzeri bir hastalık olan MIS-C gelişen çocuklarda sık olarak izlenmiştir (21). Refrakter kronik immün trombositopeni olan 17 yaşındaki bir adolesanda SARS-CoV-2 enfeksiyonu seyrinde hemolitik anemi geliştiği bildirilmiştir (22).

Tromboz Gelişimi Riski

COVID-19 olan çocuklarda trombotik komplikasyonlar ile ilgili verilerin azlığı, bu komplikasyonun çocuklarda nadir görüldüğüne işaret etmektedir. Çocuklarda antikoagülan kullanımı ile ilgili olarak yayınlanan rehberler, SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan çocukların sadece başvuru zamanında değil, hastanede yatış sürecinde de günlük olarak tromboz gelişimi açısından değerlendirilmesini önermektedir (23).

Toplam 551 çocuk olgunun dahil edildiği bir meta-analizde, artmış D-dimer prevalansı %12 olarak bulunmuştur, ancak bu çalışmada çocuklardaki trombotik komplikasyonlara değinilmemiştir (24). Çocukların dahil edildiği bir başka çalışmada ise trombin zamanı,

protrombin zamanı ve fibrinojen düzeyleri normal olarak bildirilmiştir. Pnömoni olan çocukların %17,5'inde, üst solunum yolu enfeksiyonu olan çocukların ise %16'sında D-dimer düzeylerinin artmış olduğu bulunmuştur (17). Çocuklarda trombositopeni bulgusu ise solunum sistemi bulgularında kötüleşme ile ilişkilendirilmiştir (25). Trombositopeni, kritik düzeyde hasta olan ve yoğun bakım ünitesine yatırılan çocuklarda daha sık izlenmiştir (19,26).

COVID-19 İlişkili Multisistem Enflamatuvar Sendrom (MIS-C)

SARS-CoV-2 enfeksiyonu, Kawasaki hastalığına benzeyen yeni bir bozukluk (MIS-C) ile ilişkilendirilmiştir (27). Bu sendromda gastrointestinal, kardiyovasküler, hematolojik ve mukokütanöz etkilenme olabilir. MIS-C olan çocuklarda özellikle interlökin-6 ve C-reaktif protein gibi enflamatuvar belirteçlerde artış izlenmiştir. Eritrosit sedimentasyon hızında ve serum ferritin, prokalsitonin, beyin natriüretik peptid ve troponin düzeylerinde yükseklik bulunmuştur (21,28,29). MIS-C gelişen çocukların çoğunda nötrofili, lenfopeni, anemi, trombositopeni ve artmış D-dimer düzeyleri mevcuttur. Uluslararası standardize oran (international normalized ratio; INR) uzamış, fibrinojen düzeyleri ise artmış olarak bulunmuştur (21,30).

MIS-C olan çocuklardaki bu laboratuvar bulgular bir "sitokin fırtınası" varlığına işaret etmektedir. MIS-C görünümünün, her bir şehirde SARS-CoV-2 olgularının sayısında gözlenen zirve sonrasına kadar geciktirildiği bildirilmiştir (31). Bu nedenle MIS-C'nin, daha önceki bir SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile ilişkili immünolojik bir enflamasyon sendromu olduğu düşünülmektedir (27,32). Kawasaki sendromuna benzeyen bu hastalığın, makrofajların ve mast hücrelerinin sentezlediği proenflamatuvar sitokinler aracılığı ile ortaya çıktığına inanılmaktadır (33).

MIS-C'nin özellikleri sekonder hemofagositik lenfositosis (SHLH)/makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) ile benzerlik göstermektedir. Hemofagositik lenfositosis (HLH) patogenezinde de benzer şekilde, sitokin düzeylerinde artış, "sitokin fırtınası" durumuna yol açan hücrel aktivasyon yer almaktadır (29,34). SHLH, viral enfeksiyonlar ile tetiklenebilir (35). Hastaların bulguları arasında ateş, hiperferritinemi, enflamatuvar belirteçlerde yükseklik ve organ işlevlerinde etkilenme bulguları yer alır (36). Hiperferritinemi (>500 ng/mL), MIS-C için patognomonik değildir, ancak COVID-19 pandemisi sırasında pediatrik yoğun bakım ünitesine yatırılan sekiz hastanın altısında saptanmıştır (37). Pandemi sırasında İtalya'nın bir bölgesinde Kawasaki benzeri hastalık bulgularıyla izlenen 10 çocuğun beşine ise MAS tanısı konmuştur (27).

Çocukluk Çağı COVID-19 Hastalığında Antikoagülan Kullanımı

COVID-19 nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda sistemik enflamatuvar yanıt ile ilişkili koagülasyon sisteminde aktivasyon ve belirgin olarak artmış D-dimer düzeyleri bildirilmiştir (38-42). Otopsi çalışmalarında makrovasküler pulmoner arter trombozu/embolisi, mikrovasküler pulmoner tromboz ve ekstremiteler ile diğer bölgelerde derin ven trombozu izlenmiştir (43). Geniş kapsamlı bir başka çalışmada ise, hastaneye yatırılan COVID-19 hastaları arasında antikoagülan profilaksi alanlarda [ağırlıklı olarak düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) ile], mortalitenin anlamlı olarak daha düşük olduğu bulunmuştur (42). Bu çalışmalar esas olarak erişkin hastaların verilerine dayanmaktadır.

Amerika Birleşik Devletleri'nde MIS-C/pediatrik enflamatuvar multisistem sendrom (PIMS) tanılı çocuk ve adölesanların dahil edildiği ulusal, çok merkezden kayıtların incelendiği bir çalışmada, semptomatik venöz tromboembolizmin (VTE) (belirti ve bulgular veya alta yatan klinik şüphe nedeniyle istenilen görüntüleme tekniği ile teyit edilmiş) sıklığı, 13-21 yaş arasındaki hastalarda %7 (3/45), 5-13 yaş arası hastalarda %1,3 (1/75) olarak bulunmuştur (30). Çok sayıda çocuk hastanın izlendiği merkezlerde, hastaneye yatırılan COVID-19 tanılı çocuklara rutin olarak DMAH ile tromboprofilaksi başlandığı bildirilmiştir (44).

Amerika Birleşik Devletleri'nde, COVID-19 ilişkili hastalık nedeniyle hastanede yatan çocuklarda antikoagülan tromboprofilaksi kullanımı ile ilgili olarak deneyimli uzmanların uzlaşısına dayanan bir rehber yayınlanmıştır (45). Rehberin oluşturulmasına, dünyanın farklı bölgelerinden, hastanede yatan çocuklarda antikoagülan tromboprofilaksi ve/veya COVID-19 ilişkili hastalıkların yönetimi konusunda deneyimli toplam 18 pediatrik hematolog veya pediatrik yoğun bakım uzmanı katkı sağlamıştır. Komite, aşağıdaki klinik önerilerde bulunmuştur.

1. COVID-19 ilişkili hastalık (MIS-C dahil) nedeniyle hastaneye yatırılan ve hastane ilişkili VTE risk faktörleri bulunan [bu risk faktörleri Tablo 1'de verilmiştir (46,47)] ve plazma D-dimer düzeyleri belirgin olarak artmış (\geq normal aralığın üst sınırının 5 katı) çocuklara, kontrendikasyon bulunmaması durumunda, antikoagülan tromboprofilaksi (mümkünse sıralı kompresyon cihazları kullanılarak mekanik trombofilaksi ile) önerilir [uzman görüşü, fikir birliği %83 (15/18)].

2. Düşük doz DMAH, günde iki doz, dozdan 4 saat sonra anti-Xa düzeyi: 0.2-<0.5 U/mL hedeflenecek şekilde, COVID-19 ilişkili hastalık (MIS-C dahil) ne-

Tablo 1 Çocuklarda hastane ilişkili venöz tromboembolizm risk faktörlerine örnekler (46,47)

*Santral venöz kateter
*Mekanik ventilasyon
*Hastanede uzun süreli yatış (tahmin edilen sürenin >3 gün olması)
*Tam hareketsizlik
*Obezite
*Aktif kanser hastalığı, nefrotik sendrom, kistik fibrozis alevlenmesi, orak hücre hastalığında vazoaktif kriz, altta yatan enflamatuvar hastalıkta alevlenme (sistemik lupus eritematozis, juvenil idiopatik artrit, enflamatuvar barsak hastalığı gibi)
*Venöz staz veya venöz dönüşte bozulma olan konjenital veya edinsel kardiyak hastalıklar
*Geçirilmiş venöz tromboembolizm hikayesi
*Birinci derece akrabalarda 40 yaş öncesinde veya uyarılmamış venöz tromboembolizm hikayesi
*Bilinen trombofili varlığı [protein S, protein C veya antitrombin eksikliği; faktör V Leiden mutasyonu; faktör II (protrombin) G20210A mutasyonu; persistan antifosfolipid antikorları]
*Pubertal, postpubertal veya >12 yaş
*Östrojen içeren oral kontraseptif kullanımı
*Hemoglobinopati nedeniyle splenektomi sonrası durum

deniyle hastaneye yatırılan, ağır renal etkilenmesi olmayan ve klinik olarak stabil çocuklarda, kontrendikasyon bulunmaması durumunda, tercih edilebilecek bir antikoagülan tromboprofilaksi yaklaşımıdır. Renal etkilenme bulunması durumunda, anfraksiyone (standart) heparin kullanılması önerilir (anti-Xa aktivitesinin 0.1-<0.35 U/mL aralığında tutulması önerilir) [uzman görüşü, fikir birliği %78 (14/18)].

3. Belirgin trombositopeni (örnek olarak, platelet sayısı <20.000-50.000/uL), hipofibrinojenemi (örnek olarak, Clauss metodu kullanıldığında fibrinojen aktivitesi <100 mg/dL), Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği tarafından tanımlanan majör kanama varlığı (48), >5 mg/kg/g dozunda eş zamanlı aspirin kullanımı, birlikte antikoagülan tromboprofilaksi kullanılması durumunda, muhtemel artmış kanama riski ile ilişkilidir (ancak, kanama yönünden diğer risk faktörlerinin bulunmaması durumunda, kardiyak anormallik veya Kawasaki benzeri hastalık nedeniyle ≤5 mg/kg/g dozunda aspirin kullanan MIS-C hastalarında, düşük doz antikoagülan tromboprofilaksi kullanımının klinik olarak anlamlı kanama açısından yüksek risk oluşturmadığına inanılmaktadır [uzman görüşü; güçlü uzlaşma (%89, 16/18)].

4. Taburculuk zamanında plazma D-dimer düzeyleri belirgin artmış olan ve VTE gelişimi için klinik risk faktörleri bulunan COVID-19 ilişkili hastalık (MIS-C dahil) tanımlı çocuklarda antikoagülan tromboprofilaksiye taburculuk sonrası da devam edilmesi önerilir— profilaksiye klinik risk faktörü ortadan kalkana kadar veya taburculuk sonrası 30 gün süre ile devam edilebilir— DMAH subkutan olarak günde iki doz veya tedavi do-

zunda (anti-Xa aktivitesi 0.5-1.0 U/mL hedeflenecek şekilde) günde tek doz önerilir (kontrendikasyon ve artmış kanama riski olmamalıdır) [uzman görüşü; zayıf uzlaşma (%61, 11/18)].

5. Santral venöz kateteri veya hastane ilişkili VTE yönünden çoklu (≥3) risk faktörü olmayan, hastaneye yatırılmış asemptomatik SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan çocuklarda rutin olarak antikoagülan tromboprofilaksi önerilmez. Antikoagülan tromboprofilaksi, santral venöz kateteri olmayan, ayaktan takip edilen asemptomatik hastalarda da önerilmez, çünkü asemptomatik çocukların çoğunda VTE'ye karşı koruma tedavisinin olası yararları, klinik anlamlı kanama riski göz önünde bulundurulduğunda, daha düşüktür [uzman görüşü; güçlü uzlaşma (%89, 16/18)].

Yazarlar ilgili rehberde, COVID-19 ilişkili hastalık nedeniyle hastaneye yatırılan çocuklarda DMAH'nin subkutan olarak günde iki dozda, dozdan 4 saat sonra anti-Xa aktivitesi 0,2-0,5 U/mL aralığında olacak şekilde uygulanmasını önermişlerdir. Ancak birçok merkezde, böbrek yetmezliği olmayan, profilaktik dozda DMAH alan ve hastanede yatan çocuklarda, anti-Xa (veya aktive parsiyel tromboplastin zamanı) rutin olarak çalışılmamaktadır. Ayrıca bazı merkezlerde, hastanede yatan çocuklarda tromboprofilaksi için DMAH günde tek doz şeklinde uygulanmaktadır. Yazarlar, klinik olarak stabil olmayan veya böbrek yetmezliği olan hastalarda, antikoagülan tromboprofilaksi amacıyla, düşük dozda anfraksiyone (standart) heparin (örnek olarak, 10-12 U/kg/saat dozunda) kullanılabileceğini belirtmişlerdir.

Sonuç

Erişkinlerde COVID-19 seyrinde hematolojik bulgular sık ve prognostik öneme sahip olarak bildirilmiş olsa da, bu durum çocuklarda erişkinler kadar belirgin değildir. Çocuklarda COVID-19 seyrinde lenfopeni gibi lökosit değişiklikleri daha nadir olarak bildirilmiştir. Bu durum, çocukların immün sisteminin ve ACE2 ekspresyonunun daha az olgunlaşmış olması ile açıklanabilir. Çocuklarda COVID-19 seyrinde en sık olarak görülen hematolojik anormallik lökopeni olmuştur. Lenfopeni daha çok hastaneye yatırılan büyük yaşta ki çocuklarda izlenmiştir. COVID-19 tanılı yenidoğan ve süt çocuklarında ise en sık hematolojik anormallik lenfositoz olarak bildirilmiştir. Bu nedenle çocuklarda sadece hastalığın şiddetinin değil, yaşın da lökositler üzerine etkisi olabilir. Anemi ve trombositopeni, COVID-19 olan çocuklarda nadiren izlenmiştir. SARS-CoV-2 enfeksiyonu, çocuklarda erişkinlere göre daha nadir olarak majör hiperkoagülabilite ile ilişkilidir. Çocuklarda SARS-CoV-2 enfeksiyonuna bağlı olarak nadir görülen tromboz komplikasyonu esas olarak MIS-C olan olgularda bildirilmiştir.

Literatürde COVID-19 hastalarında antikoagülan trombotik profilaksi kullanımı ile ilgili öneriler, ağırlıklı olarak erişkin hastalarla için oluşturulmuştur. COVID-19 ilişkili hastalık nedeniyle hastaneye yatırılarak izlenen çocuklarda antikoagülan trombotik profilaksi kullanımı ile ilgili olarak deneyimli uzmanların uzlaşısına dayanan bir rehber yayınlanmıştır. COVID-19 ile ilgili bilgilerimiz arttıkça çocuklarda da kanıta dayalı, daha hassas önerilerin yer aldığı rehberlerin hazırlanması mümkün olacaktır.

Kaynaklar

- Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kafrou M, Jones CE, Shah P, et al. Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2. *JAMA* 2020;324(3):259-69.
- Shekerdemian LS, Mahmood NR, Wolfe KK, Riggs BJ, Ross CE, McKiernan CA, et al. Characteristics and outcomes of children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection admitted to US and Canadian pediatric intensive care units. *JAMA Pediatr* 2020;174(9):868-73.
- Mantovani A, Rinaldi E, Zusi C, Beatrice G, Saccomani MD, Dalbeni A. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children and/or adolescents: a meta-analysis. *Pediatr Res* 2020. <https://doi.org/10.1038/s41390-020-1015-2>.
- Gupta A, Madhavan MV. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med* 2020;26:1017-32.
- Gavriatopoulou M, Korompoki E, Fotiou D, Fotiou D, Migkou M, Tzanninis IG, et al. Organ-specific manifestations of COVID-19 infection. *Clin Exp Med* 2020. <https://doi.org/10.1007/s10238-020-00648-x>.
- Debut B, Smadja DM. Is COVID-19 a new hematologic disease? *StemCell Rev Rep* 2020. <https://doi.org/10.1007/s12015-020-09987-4>.
- Terpos E, Ntanasios-Stathopoulos I. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol* 2020;95:834-47.
- Henry BM, Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in children with novel coronavirus disease 2019. *Clin Chem Lab Med* 2020;58:1135-8.
- Castagnoli R, Votto M, Licari A, Brambilla I, Bruno R, Perlini S, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in children and adolescents: a systematic review. *JAMA Pediatr* 2020;174(9):882-9.
- Xu H, Liu E, Xie J, et al. A follow-up study of children infected with SARS-CoV-2 from western China. *Ann Transl Med*. 2020;8:623.
- Patel NA. Pediatric COVID-19: systematic review of the literature. *Am J Otolaryngol* 2020;41:102573.
- Meena J, Yadav J, Saini L, Yadav A, Kumar J. Clinical features and outcome of SARS-CoV-2 infection in children: a systematic review and meta-analysis. *Indian Pediatr* 2020;SO97475591600203.
- Ma X, Liu S, Chen L, Zhuang L, Zhang J, Xin Y. The clinical characteristics of pediatric inpatients with SARS-CoV-2 infection: a meta-analysis and systematic review. *J Med Virol* 2020. <https://doi.org/10.1002/jmv.26208>.
- Raba AA, Abobaker A, Elgenaidi IS, Daoud A. Novel coronavirus infection (COVID-19) in children younger than one year: a systematic review of symptoms, management and outcomes. *Acta Paediatr* 2020;109(10):1948-55.
- Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clin Chem Lab Med* 2020;58:1131-4.
- Kosmeri C, Koumpis E, Tsabouri S, Siomou E, Makis A. Hematological manifestations of SARS-CoV-2 in children. *Pediatr Blood Cancer* 2020;67(12):e28745.
- Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J, et al. SARS-CoV-2 infection in children. *N Engl J Med* 2020;382:1663-5.
- Parri N, Lenge M. Children with Covid-19 in pediatric emergency departments in Italy. *N Engl J Med* 2020;383:187-90.
- Chao JY, Derespina KR, Herold BC, Goldman DL, Aldrich M, Weingarten J, et al. Clinical characteristics and outcomes of hospitalized and critically ill children and adolescents with coronavirus disease 2019 (COVID-19) at a tertiary care medical center in New York City. *J Pediatr* 2020;223:14-19.e2.
- Sun D, Li H, Lu XX, Xiao H, Ren J, Zhang FR, et al. Clinical features of severe pediatric patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan: a single center's observational study. *World J Pediatr* 2020;16:251-9.
- Toubiana J, Poirault C, Corsia A, Bajolle F, Fourgeaud J, Angoulvant F, et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *BMJ* 2020;369:m2094.
- Wahlster L, Weichert-Leahey N, Trissal M, Grace RF, Sankaran VG. COVID-19 presenting with autoimmune hemolytic anemia in the setting of underlying immune dysregulation. *Pediatr Blood Cancer* 2020;67(9):e28382.
- Loi M, Branchford B, Kim J, Self C, Nuss R. COVID-19 anticoagulation recommendations in children. *Pediatr Blood Cancer* 2020;67(9):e28485.
- Zhang L, Peres TG, Silva MVF, Camargos P. What we know so far about coronavirus disease 2019 in children: a meta-analysis of 551 laboratory-confirmed cases. *Pediatr Pulmonol* 2020;55: 2115-27.
- Romani L, Chiurchiù S, Santilli V, Bernardi S, Haywood Lombardi M, et al. COVID-19 in Italian pediatric patients: the experience of a tertiary children's hospital. *Acta Paediatr* 2020. <https://doi.org/10.1111/apa.15465>.
- Bhumra S, Malin S, Kirkpatrick L, Khaitan A, John CC, Rowan CM, et al. Clinical features of critical coronavirus disease 2019 in children. *Pediatr Crit Care Med* 2020. <https://doi.org/10.1097/pcc.0000000000002511>.
- Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observa-

- tional cohort study. *Lancet* 2020;395:1771-8.
28. Belhadjer Z, Méot M, Bajolle F, Legendre A, Abakka S, Auriau J, et al. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. *Circulation* 2020;142:429-36.
 29. 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;7(7):69.
 30. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF, et al. Multisystem inflammatory syndrome in U.S. children and adolescents. *N Engl J Med* 2020;383:334-46.
 31. Fialkowski A, Gernez Y, Arya P, Weinacht KG, Bernard Kinane T. Insight into the pediatric and adult dichotomy of COVID-19: age-related differences in the immune response to SARS-CoV-2 infection. *Pediatr Pulmonol* 2020;55(10):2556-64.
 32. Capone CA, Subramony A, Sweberg T, Schneider J, Shah S, Rubin L, et al. Characteristics, cardiac involvement, and outcomes of multisystem inflammatory disease of childhood (MIS-C) associated with SARS-CoV-2 infection. *J Pediatr* 2020;224:141-5.
 33. Ronconi G, Teté G, Kritas SK, Gallenga CE, Caraffa AI, Ross R, et al. SARS-CoV-2, which induces COVID-19, causes kawasaki-like disease in children: role of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines. *J Biol Regul Homeost Agents* 2020;34(3):767-73.
 34. Grom AA, Horne A, De Benedetti F. Macrophage activation syndrome in the era of biologic therapy. *Nat Rev Rheumatol* 2016;12:259-68.
 35. Chesshyre E, Ramanan AV, Roderick MR. Hemophagocytic lymphohistiocytosis and infections: an update. *Pediatr Infect Dis J* 2019;38:e54-e56.
 36. Halyabar O, Chang MH, Schoettler ML, Schwartz MA, Baris EH, Benson LA, et al. Calm in the midst of cytokine storm: a collaborative approach to the diagnosis and treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis and macrophage activation syndrome. *Pediatr Rheumatol Online J* 2019;17:7.
 37. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet* 2020;395:1607-8.
 38. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395(10223): 497-506.
 39. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020; 395(10223): 507-13.
 40. Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, Foppen M, Vlaar AP, Müller MCA, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020;18(8):1995-2002.
 41. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 2020; 191:145-7.
 42. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost* 2020;18(5):1094-9.
 43. Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, Steurer S, Edler C, Heinemann A, et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in COVID-19. *Ann Intern Med* 2020;173(4):268-77.
 44. <https://academy.isth.org/isth/2020/covid19/303680/fionnuala.n.inle.26.jennifer.davila.coagulopathy.and.thromboembolism.in.html?listing%3D0%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D1%2Asearch%3D303680>.
 45. Goldenberg NA, Sochet A, Albisetti M, Biss T, Bonduel M, Jaffray J, et al. Consensus-Based Clinical Recommendations and Research Priorities for Anticoagulant Thromboprophylaxis in Children Hospitalized for COVID-19- Related Illness. *J Thromb Haemost* 2020;18(11):3099-105.
 46. Mahajerin A, Branchford BR, Amankwah EK, Raffini L, Chalmers E, van Ommen CH, Goldenberg NA. Hospital-associated venous thromboembolism in pediatrics: A systematic review and meta-analysis of risk factors and risk-assessment models. *Haematologica* 2015; 100(8):1045-50.
 47. Branchford BR, Mahajerin A, Raffini L, Chalmers E, van Ommen CH, Chan AKC, Goldenberg NA, Subcommittee on Pediatric/ Neonatal Hemostasis and Thrombosis. Recommendations for standardized risk factor definitions in pediatric hospital-acquired venous thromboembolism to inform future prevention trials: Communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2017; 15(11):2274-8.
 48. Mitchell LG, Goldenberg NA, Male C, Kenet G, Monagle P, Nowak-Göttl U; Perinatal and Paediatric Haemostasis Subcommittee of the SSC of the ISTH. Definition of clinical efficacy and safety outcomes for clinical trials in deep venous thrombosis and pulmonary embolism in children. *J Thromb Haemost* 2011; 9(9):1856-8.