

Sözlü Bildiri

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2022;15(Özel Sayı-1, 21. Mersin Pediatri Günleri): 213-220

COVID-19 ilişkili multisistem inflamasyon olan çocuklarda kardiyak aritmi riski değerlendirmesi

 Derya Duman¹,  Derya Karpuz¹,  Mehtap Akca²,  Berfin Özgökce Özmen²,
 Necdet Kuyucu²

¹Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalı, Mersin, Türkiye

²Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Mersin, Türkiye

Öz

Amaç: Ciddi akut solunumsal sendrom koronavirüs tip-2 (SARS-CoV-2) asemptomatik klinik seyirden, ağır akut enfeksiyon (COVID-19) ve çocuklarda multisistem inflamatuvar sendroma (MIS-Ç) kadar giden ciddi semptomatik hastalıklara yol açabilir. Bu çalışma ile MIS-Ç tanısı almış hastalarda eşlik edebilecek kardiyak aritmi riskini hesaplamayı ve değerlendirmeyi amaçladık. **Yöntem:** 1 Haziran 2020 – 20 Aralık 2021 tarihleri arasında, hastanemizde Mersin Üniversitesi Çocuk Kardiyoloji ve Çocuk Enfeksiyon bölümlerinde takip edilen, Covid-19 pandemisi döneminde, SARS-CoV-2 etkeni ilişkili MIS-C tanısı ile takip edilen, araştırmanın dahil edilme ve dışlanma kriterlerine uyan 29 olgunun dosyaları geriye dönük incelendi. Bu hastalar ayrıca hafif ve ağır MIS-C olarak iki gruba ayrıldılar. Sağlıklı kontrol ve hasta grupları arasındaki elektrokardiyografi (EKG) parametreleri (Tp-e intervali, Tp-e dispersiyonu ve Tp-e/QT oranı dahil olarak) birbiriyle karşılaştırıldı. **Bulgular:** QT intervali ve düzeltilmiş QT (QTc), TpTe intervali, TpTe dispersiyonu ve TpTe/QTc oranı hasta olan her iki MIS-C grubunda, sağlıklı kontrol grubuna göre belirgin yüksek bulunmuştur. Ağır MIS-C tanısı alan olgularda TpTe ve TpTe/QTc oranı değerleri, hafif MIS-Ç olanlara göre belirgin yüksek bulunmuştur. Özellikle ağır MIS-C tanısı olan olgularda aritmi riskinin arttığı görüldü. **Sonuç:** Bu sonuçlar COVID-19 ilişkili MIS-C hastalarında T dalga ve ventriküler repolarizasyon değişikliklerinin değerlendirilmesinin, aritmi riskini belirlemede önemli rol oynadığını göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Aritmi, EKG, multisistem inflamatuvar sendrom, ventriküler repolarizasyon

Yazının geliş tarihi: 02.03.2022

Yazının kabul tarihi: 10.03.2022

Sorumlu Yazar: Derya Duman, Doktor Öğretim Üyesi, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalı, Mersin, Tel: 0505 7276489,

E-posta: drderyaduman@gmail.com

Assessment of cardiac arrhythmic risk in children with multisystem inflammation associated with COVID-19

Abstract

Aim: This study is aimed to investigate ventricular repolarization in electrocardiograms (ECGs) of children with multisystem inflammatory syndrome (MIS-C) after COVID-19 exposure. **Method:** We included all children presenting with MIS-C at a single center. ECGs taken at the beginning of their illness (before any treatment given) were evaluated. Twelve lead ECG parameters including mean QT, QTc, T-peak to T-end (TpTe) intervals, TpTe dispersion and TpTe/QT ratio were compared to control healthy group. **Results:** The values of QT interval, QTc duration, Tp-e interval, Tp-e dispersion, and Tp-e/QTc ratio in the patient group were significantly higher than in the control group. Moreover, in the severe MIS-C group, Tp-e dispersion duration was longer than in the mild MIS-C group (p=0.04). Besides, QT duration was correlated with Troponin I level in the patient group. D-Dimer values were positively correlated with the hospitalization duration of the patients. **Conclusion:** These results suggest that MIS-C associated with COVID-19 has a significant effect on the T wave, and these changes may be strongly related to determine the prognosis.

Keywords: Arrhythmia, ECG, multisystem inflammatory syndrome, ventricular repolarization.

Giriş

Ciddi akut solunumsal sendrom koronavirüs tip-2 (SARS-CoV-2) bağlı koronavirüs hastalığı (COVID-19) ilk olarak aralık 2019'da görüldü. Pandemi başlangıcında, erişkinlere göre çocuklarda bu hastalık belirgin az görülüyordu (%1-5). Ancak nisan 2020 sonrası, Kawasaki hastalığı ile tutulum özellikleri benzeyen, çocukluklarda hiperinflamasyon ile seyreden ve yeni bir koronavirüs enfeksiyonu ile ilişkili olduğu düşünülen birçok olgu raporları yayınlanmaya başlamıştır.¹⁻⁶ Sonrasında SARS-CoV-2 ilişkili çocuklarda multisistem inflamatuvar hastalık (MIS-C), Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve Hastalıkların Kontrol ve Önlenme Merkezi (CDC) tarafından da tanımlanabilmiştir.^{7,8}

Çok sayıda makalede, MIS-C ile ilişkili miyokardiyal disfonksiyon ve koroner tutulum ile ilgili görüntüleme yöntemleri ve klinik belirtiler tartışılmıştır.^{2-4,9,10} Ancak hastalığın seyrinde önemli bir yere sahip olan EKG bulguları ile ilgili veriler kısıtlıdır. MIS-C hastalarının EKG değerlendirilmesinin yapıldığı bir çalışmada aritmi oranı %21 olarak değerlendirildi.⁶ ABD de yapılan kohort çalışmasında ise aritmi oranı %12 olarak bildirildi ancak aritmi tipleri ve riskleri hakkında ayrıntılı bilgi tartışılmadı.¹¹ Bunun dışında MIS-C hastalarında aritmiyi

değerlendiren bir kaç vaka çalışmasına rastlandı. Kawasaki hastalığında ventriküler repolarizasyondaki değişiklikler ve aritmiler tanımlanmıştır.¹² Ancak MIS-C hasta grubunda bu verilerin değerlendirildiği bir çalışma şu anki bilgilerimize göre yoktur. Çalışmamızın amacı COVID-19'un neden olduğu MIS-C hastalığının ventriküler repolarizasyon parametreleri üzerine etkilerini araştırmak ve aritmi riskini belirlemektir.

Gereç ve Yöntem

Çalışma Popülasyonu

Bu kesitsel, kontrollü çalışma, 1 Haziran 2020 - 20 Aralık 2021 tarihleri arasında, hastanemizde Çocuk Kardiyoloji ve Çocuk Enfeksiyon bölümleri tarafından yapıldı. MIS-C tanı kriterleri olarak DSÖ ve CDC kriterleri kullanıldı.^{7,8} Hastaların MIS-C tanısı aldığı anda çekilmiş olan EKG'leri analiz edildi. Bu hastalar ayrıca hafif (sayı:15) ve ağır MIS-C (sayı: 14) olarak iki gruba ayrıldılar.¹³

Sağlıklı kontrol ve hasta grupları arasındaki EKG parametreleri (Tp-e intervali, Tp-e dispersiyonu ve Tp-e/QT oranı dahil olarak) birbiriyle karşılaştırıldı.

Polikliniğe çarpıntı, üfürüm, ve/veya göğüs ağrısı ile başvurmuş olan, yaş ve cinsiyet uyumlu 82 sağlıklı kontrol hastasının EKG verileri ile sonuçlar karşılaştırıldı.

Elektrokardiyografi

Tüm hastalara ve kontrol grubuna 25mm/sn hızında standart koşullarda 12 kanallı EKG çekildi. Nihon Kohden EKG 1250 Cardiofax S (2009,Tokyo, Japan) cihazı standart hız ve amplitütte kullanıldı. EKG görüntüleri 600-dpi çözünürlükte incelendi ve deneyimli bir pediyatrik kardiyolog tarafından ölçümler yapıldı. QRS kompleksinin ve T dalgasının bazal çizgiye dönüşü net olarak tanımlanarak, QT intervallerinin süresi ve ortalama skorlar her grupta hesaplanarak kaydedildi. Kalp hızına göre düzeltilmiş QT (QTc), Bazett formülü kullanılarak hesaplandı. Kalp hızı, TpTe, TpTe dispersiyonu, ve TpTe /QT oranı hesaplandı. TpTe, EKG'lerin göğüs kanallarında tanjant metodu kullanılarak hesaplandı.^{14,15} T dalgasının aşağı inen ayağından izoelektrik hattı kesen, tanjantal çizgi çizildi. Tp-e süresi, izoelektrik hattaki iki çizgi arasındaki mesafe ölçülerek hesaplandı. Göğüs kanallarındaki maksimum ve minimum Tp-e değerleri arasındaki fark, Tp-e dispersiyonu olarak tanımlandı. Tüm gruplar için ortalama kalp hızı, sistolik ve diyastolik kan basınçları kaydedildi.

İstatiksel Analiz

Sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistik kullanıldı ve ortalama \pm standart sapmalı veriler ile kategorik değişkenlerin sıklığı ve yüzdeleri (%) hesaplandı. 2 grup arasındaki sürekli değişkenleri karşılaştırmak için T-test and Mann-Whitney U testleri kullanıldı. İki'den fazla gruplara ait sürekli değişkenleri karşılaştırmak için ise One-way ANOVA ve Post Hoc testleri kullanıldı. Hasta gruplarındaki niteliksel verileri

karşılaştırmak için Ki-kare testi kullanıldı. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkiyi ölçmek için ise Pearson korelasyon testi kullanıldı. İstatiksel analiz; Statistical Package for the Social Sciences software (version 21.0, IBM SPSS) kullanılarak yapıldı. P değeri 0.05'den küçük olduğunda, istatistiksel olarak anlamlı farklılık kabul edildi.

Bulgular

Toplamda 29 hasta tespit edildi (10'u kız, ortalama yaş 104.86 \pm 36.86, aralık 12-187 ay). 82 sağlıklı kontrol grubu (38'i kız, ortalama yaş 107.29 \pm 29.90, aralık 25-185 ay) çalışmaya dahil edildi. Tüm gruplar yaş ve cinsiyet olarak benzerdi. Ağır MIS-C olan 14 hastanın yaş ortalaması (ortalama yaş 124.00 \pm 42.47 ay), hafif MIS-C grubuna göre (ortalama yaş 73.73 \pm 48.9 ay) belirgin olarak daha yüksekti (p=0.000). Ortalama sistolik kan basınç değerleri ağır MIS-C olan grupta, sağlıklı kontrollere göre belirgin düşüktü (p=0.019). Diyastolik basınçlar arasında ise, hastalar ve sağlıklı kontrol grubu arasında belirgin bir anlamlı fark saptanmadı. Ortalama kalp hızı, her iki hasta grubunda, sağlıklı kontrol grubuna göre belirgin yüksekti (p=0.000). Ekokardiyografi sonuçları Tablo1'de gösterilmiştir. Troponin I, NT pro BNP ve D-dimer değerleri, biyokimyasal veriler, CRP, sedimantasyon, MIS-C tanılı hastalarda daha yüksekti. Kardiyak patoloji gelişen hastalarda NT-proBNP seviyeleri belirgin yüksekti (p=0.001). Tüm grupların demografik, ekokardiyografik ve laboratuvar sonuçları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Elektrokardiyografi sonuçları

QTc süresi, hasta grubunda (436 \pm 29.93), kontrol grubuna göre belirgin uzundu (415.21 \pm 25.07; p < 0.01). Tp-e süresi ve Tp-e dispersiyonu her iki MIS-C grubunda , sağlıklı kontrol grubuna göre belirgin yüksekti (Tablo 2) (p< 0.01).

Tablo 1. Grupların demografik, klinik ve laboratuvar bulgularının özeti

		Sağlıklı Kontrol n:82	Hafif MIS-C n:15	Ağır MIS-C n:14	MIS-C hepsi n:29	p değeri
Yaş (ay)	Mean±SD	107.29±29.9	73.73±48.9	124.00±42.47 ^b	98±51.83	<0.05
Cinsiyet	F (n,%)	(38 – 46.3)	(4 – 26.7)	(6 – 42.9)	(10 – 34.5)	0.368
	M (n,%)	(44 – 53.7)	(11 – 73.3)	(8 – 57.1)	(19 – 65.5)	
Kalp hızı (bpm)	Mean±SD	86.7±17.52	116.3±28.01 ^a	116.5±33.82 ^a	116.41±30.38 ^a	0.000
Sistolik KB (mmHg)	Mean±SD	104.6±10.09	105,2±10.82	95.00±20.39 ^b	100.27±16.69	0.019
Diyastolik KB (mmHg)	Mean±SD	64.57±7.42	64.46±14.87	59.42±13.49	62.03±14.20	0.178
Troponin I (ng/L)	Mean±SD		12,61±27.24	20,54±52.13		0,608
NT Pro BNP (pg/mL)	Mean±SD		6642±11326	9840±9076		0.411
Sedimentasyon (mm/h)	Mean±SD		53.35±37.35	57.06±40.09		0.799
CRP (mg/L)	Mean±SD		111.5±65.09	163,28±98.77		0.110
PCT (ng/mL)	Mean±SD		5.11±10.97	13.90±19.89		0.156
WBC (microL)	Mean±SD		10712	12492		0.365
Kreatin (mg/dL)	Mean±SD		0.43±0.24	0.52±0.18 ^b		0.043
Ddimer (µgFEU/mL)	Mean±SD		2.82±2.46	21.18±35.53		0.222
Kalsiyum (mg/dL)	Mean±SD		9,02±0.89	8,45±1.22 ^b		0.000

^a: Sağlıklı kontrolden farkı (p<0.05), ^b: Hafif MIS-C'den farkı (p<0.05), n: sayı

CRP=C-reactive protein; HR= Kalp hızı; NT-ProBNP= N-terminal pro-brain-natriuretic peptide, Çocuklarda Multisistem inflamatuvar sendrom (MIS-C); PCT= Procalcitonin; Sistolik KB= Sistolik Kan Basıncı WBC= Beyaz küre sayısı.

Bunun dışında, Tp-e dispersiyonu hasta grubunda belirgin farklıydı (p=0.04). Bu parametreler ağır MIS-C grubunda, hafif MIS-C grubuna göre de anlamlı yüksekti. Tp-e/QT oranı her iki hasta grubunda, kontrol grubuna göre yüksekti (p<0.001) (Tablo 2). PR ve QRS süresi ise hasta gruplarında, kontrol grubuna göre belirgin düşüktü (p < 0.01).

Hasta grubunda QT süresi, Troponin I düzeyleri ile pozitif yönde korele çıktı (p=0.003).

Takiplerimiz sırasında 5 hastada QTc süreleri >470 ms ve sadece 1 hastada QTc süreleri >500ms idi. İki hastada kısa süreli ventriküler taşikardi gelişti. Bu hastalarda ventriküler repolarizasyonu gösteren parametreler yüksekti. 1 hastada ise sağ coroner arter tam tromboze olup stent takıldı. Hastaların 9'unda ST değişiklikleri vardı. Hastaların hiçbirinde ölüm olmadı. Her iki grubun elektrokardiyografik parametreleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Grupların Elektrokardiyografik and ekokardiyografik parametreleri.

		Sağlıklı Kontrol n:82	Hafif MIS-C n:15	Ağır MIS-C n:14	MIS-C Hepsi n:29	p değeri
PR (ms)	Mean±SD	141.94±18.52	113.13±28.44 ^a	117.2±28.15 ^a	115.13±27.87 ^a	<0.001
QRS (ms)	Mean±SD	92.44±16.69	85.06±15.23	81.2±15.64	83.21±15.28 ^a	0.001
QT (ms)	Mean±SD	341.40±22.97	352.89±28.59	373.00±27.04 ^a	356.66±29.35	0,002
QTc (ms)	Mean±SD	415.20±27.07	434.66±29.06	439.42±31.87 ^a	437.00±29.93 ^a	<0.001
Tp-e (ms)	Mean±SD	70.68±8.70	86.6±20.92 ^a	95.64±23.25 ^a	90.97±22.16 ^a	<0.001
Tp-e dispersiyonu (ms)	Mean±SD	8.78±1.74	15.46±3.68 ^a	19.92±4.05 ^{a,b}	17.62±4.42 ^a	<0.001
Tp-e/QTc	Mean±SD	0.20±0.02	0.25±0.08 ^a	0.24±0.07 ^a	0.25±0.08 ^a	0.004
EF	Mean±SD		71.3±5.43	59 ±8.87 ^b		<0.05
FS	Mean±SD		39,71±3.71	31,33±6.09 ^b		<0.05

^a: Sağlıklı kontrolden farkı (p<0.05), ^b: Hafif MIS-C'den farkı (p<0.05)n:hasta sayısı

EF=Ejeksiyon fraksiyonu; FS=Fraksiyonel kısalma; Çocuklarda Multisistem inflamatuvar sendrom (MIS-C); Tp-e =T-peak to T-end

Tartışma

MIS-C, SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile tetiklenen, çoklu organ tutulumu ile karakterize hiperinflamatuvar bir hastalıktır. MIS-C ilişkili panmiyokardit olan hastalarda, Tp-e intervali, Tp-e dispersiyonu ve Tp-e/QTc oranını kullanarak, anormal repolarizasyonu değerlendirmeyi amaçladık. Bu çalışma, MIS-C hastalarında EKG'de ventriküler repolarizasyon değişikliklerine göre aritmi riskini belirlemeyi ölçen ve değerlendiren ilk çalışmadır. QT intervali, QTc süresi, Tp-e intervali, Tp-e dispersiyonu ve TpTe/QTc oranı hasta grubunda, sağlıklı kontrol grubuna göre belirgin yükselmiştir. Ayrıca, ağır MIS-C grubunda, Tp-e dispersiyon süresi, hafif MIS-C grubuna göre daha uzundur. Bunun yanında, hasta grubunda QT süresi, Troponin I düzeyleri ile korele çıkmıştır.

MIS-C, çocuklarda ateş, belirgin yükselmiş inflamasyon değerleri, multiorgan disfonksiyonu ile giden ciddi bir hastalıktır. Kardiyovasküler komplikasyonlar MIS-C'li hastalarda yaygındır ve hastalığın seyrini belirler. Hatta MIS-C'li çocukların yaklaşık %50'si şok ile başvurabilir ve yaklaşık %50-80'i, izlem sırasında yoğun bakım gerektirir.^{11,16} Ortalama QTc hastalık boyunca normal sınırlarda seyretmekle birlikte sadece 5 hastada QTc 470 msn

üzerinde kaydedilmiştir. Taburculukta ise bu hastalardaki QTc değerleri normal değerlerde ölçülmüştür. MIS-C'de transmiyokardiyal repolarizasyon parametrelerinin çalışıldığı başka bir rapora rastlanmamıştır. Ece ve arkadaşları akut COVID-19 enfeksiyonu ve transmiyokardiyal repolarizasyon parametrelerini tedavi almayan çocuklarda değerlendirmişlerdir.¹⁷ Akut COVID-19 geçiren hastalarda da aritmiler sıkça görülmüştür.^{18,19}

Çalışmamızdaki sonuçlar bize MIS-C tanısı alan çocuklarda ilk EKG değerlendirmesinde bile ventriküler repolarizasyonun bozulduğunu düşündürdü. Biliyoruz ki son yayınlara göre Tp-e dispersiyonu, ventriküler aritmiler için güçlü bir prediktif parametredir.¹⁴ Nitekim ağır MIS-C grubunda ki hastalarda yatış sırasında 4 hastada QTc süreleri 470 msn' in üstündeydi. 1 hastada QTc >500 ms üstünde seyretti ve 1 hastada kısa süreli ventriküler taşikardi izlendi. Ağır MIS-C grubundaki 1 hastada ise sağ koroner arter tam tromboze olup stent takıldı. MIS-C hastalarında özellikle ağır MIS-C grubunda ventriküler aritmi gelişme riski artabilir. Bu sonuçlar bize ventriküler repolarizasyon parametrelerindeki bozulma ile MIS-C' nin şiddeti ve kardiyak komplikasyonlar arasında yakın bir bağlantı olduğunu açıklıyor.

Son çalışmalara göre biliyoruz ki, MIS-C direkt viral kardiyomyosit toksisite, düzensiz inflamasyon ve mikrovasküler disfonksiyona neden olarak sadece miyokardiyal disfonksiyona değil, aynı zamanda kardiyak elektriksel iletim anormalliklerine de neden olabilir. Tp-e ventriküleraritmlerin değerlendirilmesinde en iyi öngörücü işaret olabilir. Özellikle QTc intervalinin net olarak ölçülemediği durumlarda kullanılabilirliği artar.¹⁴

Ciddi kardiyak etkilenmesi olan hastalarda NT-proBNP düzeyleri literatüre benzer şekilde oldukça yüksekti ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı.²⁰ Sonuçlarımız inflamatuvar biyobelirteçler ve kardiyak enzimlerdeki artışın MIS-C şiddeti ile kardiyak komplikasyonlar arasında yakın bir bağlantı olduğunu açıklıyor. Ancak bu değerler ciddi hasta grubunda oldukça yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı olmaması bize çalışmaya aldığımız hasta sayısının az olmasından kaynaklandığını düşündürdü.

Bu sonuçlar bize EKG'de ventriküler repolarizasyonu gösteren parametreler ile kardiyak enzim düzeyleri arasındaki ilişkiyi ve ciddi hasta grubunun öngerelebileceğini düşündürmektedir. Hangi çocukların MIS-C açısından riskli olduğu ve altta yatan immünopatoloji henüz tam olarak anlaşılmamıştır. COVID-19 geçiren çocuklarda hafif kardiyak değişiklikler olabilirken bu çocuklarda MIS-C gelişirse ciddi kardiyak komplikasyonlara neden olarak, yüksek mortaliteye yol açabilir. MIS-C hastalarında kardiyak komplikasyonların görülme oranı, Kawasaki hastalığından daha sıktır ve ani kardiyovasküler bozulma ile sonuçlanabilir. Bunlardan dolayı MIS-C hastalarına bazal EKG çekilerek risk değerlendirmesi yapılabilir.

Sonuç olarak, MIS-C hastalarında akut kardiyovasküler tutulum sık görülürken, nedenleri ve uzun vadeli sekelleri araştırılmaya devam edilmektedir. Çalışma sonuçları MIS-C hastalarında T dalgalarında belirgin değişiklikler olduğu ve bu değişikliklerin aritmi riski ve prognozla ilişkili olabileceğini ortaya koymuştur. MIS-C hastalarında bazal bir EKG çekilmelidir. Bu hastalarda ventriküler repolarizasyon

bozukluğunu gösteren EKG değişikliği var ise aritmi ve ani ölüm açısından kardiyak monitorizasyon, yakın takip ve etkili tedavi seçenekleri düşünülmelidir. Çalışma kısıtlılıkları: MIS-C yeni ve nadir görülen bir hastalık olduğu için çalışmadaki hasta sayısı azdır. Ancak yine de istatistiksel anlamlı sonuçlar elde edilebilmiştir.

Yazar Katkıları: DD, DK çalışmanın tasarlanıp verilerin girilmesi, hastaların elektrokardiyografilerinin okunup yorumlanması, yazının yazılmasında, etik onayının alınması konusunda; MA, BÖÖ, NK çalışmanın tasarlanması, verilerin değerlendirilmesi ve istatistiği konusunda katkıda bulunmuşlardır.

Mali Destek: Yazarlar bu çalışmanın yapılması ve makalenin yazılması süresince herhangi bir finansal destek almamışlardır.

Çıkar Çatışması: Yazarların bu makalenin yazılması ve/veya yayınlamasıyla ilgili bir çıkar çatışmaları yoktur.

Kaynaklar

1. Simpson JM, Newburger JW. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in Association With COVID-19. *Circulation*. 2020;142(5):437-440. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048726.
2. Toubiana J, Poirault C, Corsia A, et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *BMJ*. 2020;369:m2094. Published 2020 Jun 3. doi:10.1136/bmj.m2094
3. Ramcharan T, Nolan O, Lai CY, et al. Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome: Temporally Associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS): Cardiac Features, Management and Short-Term Outcomes at a UK Tertiary Paediatric Hospital. *Pediatr Cardiol*. 2020;41(7):1391-1401. doi:10.1007/s00246-020-02391-2

4. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N Engl J Med*. 2020;383(4):334-346. doi:10.1056/NEJMoa2021680
5. Regan W, O'Byrne L, Stewart K, et al. Electrocardiographic Changes in Children with Multisystem Inflammation Associated with COVID-19: Associated with Coronavirus Disease 2019. *J Pediatr*. 2021;234:27-32.e2. doi:10.1016/j.jpeds.2020.12.033
6. World Health Organization Scientific Brief: Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19. Available at: World Health Organization Scientific Brief: Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19 (Accessed on May 17, 2020).
7. 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;22(8):896-903. doi:10.1093/ehjci/jeaa212
8. Licciardi F, Pruccoli G, Denina M, et al. SARS-CoV-2-Induced Kawasaki-Like Hyperinflammatory Syndrome: A Novel COVID Phenotype in Children. *Pediatrics*. 2020;146(2):e20201711. doi:10.1542/peds.2020-1711
9. Feldstein LR, Tenforde MW, Friedman KG, et al. Characteristics and Outcomes of US Children and Adolescents With Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Compared With Severe Acute COVID-19. *JAMA*. 2021;325(11):1074-1087. doi:10.1001/jama.2021.2091
10. Fujino M, Hata T, Kuriki M, et al. Inflammation aggravates heterogeneity of ventricular repolarization in children with Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol*. 2014;35(7):1268-1272. doi:10.1007/s00246-014-0926-2
11. Brisca G, Consolaro A, Caorsi R, et al. Timely Recognition and Early Multi-Step Antinflammatory Therapy May Prevent ICU Admission of Patients With MIS-C: Proposal for a Severity Score. *Front Pediatr*. 2021;9:783745. Published 2021 Dec 20. doi:10.3389/fped.2021.783745
12. and Tp-e intervals in left and right chest leads: comparison between patients with systemic and pulmonary hypertension. *J Electrocardiol*. 2005;38(4 Suppl):154-158. doi:10.1016/j.jelectrocard.2005.06.028.
13. Gupta P, Patel C, Patel H, et al. T(p-e)/QT ratio as an index of arrhythmogenesis. *J Electrocardiol*. 2008;41(6):567-574. doi:10.1016/j.jelectrocard.2008.07.016
14. 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(3):259-269. doi:10.1001/jama.2020.10369
15. Ece İ, Koçoğlu M, Kavurt AV, et al. Assessment of Cardiac Arrhythmic Risk in Children With Covid-19 Infection. *Pediatr Cardiol*. 2021;42(2):264-268. doi:10.1007/s00246-020-02474-0
16. Hui H, Zhang Y, Yang X, et al. (2020) Clinical and radiographic features of cardiac injury in patients with 2019 novel coronavirus pneumonia. *Med Rxiv*. doi:10.1101/2020.02.24.20027052.
17. Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [published correction appears in *JAMA Cardiol*. 2020 Jul 1;5(7):848]. *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):811-818. doi:10.1001/jamacardio.2020.1017

18. Haghghi Aski B, Manafi Anari A, Abolhasan Choobdar F, Zareh Mahmoudabadi R, Sakhaei M. Cardiac abnormalities due to multisystem inflammatory syndrome temporally associated with Covid-19 among children: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2021;33:100764.
doi:10.1016/j.ijcha.2021.100764