

# **COVID-19-infektioon ja -rokotteisiin liittyvät myokardiitit ja lasten hyperinflammatorinen oireyhtymä Tyksin lasten ja nuorten klinikassa 2020–2023**

**Kalle Paananen**

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Kevätlukukausi 2025

# **COVID-19-infektioon ja -rokotteisiin liittyvät myokardiitit ja lasten hyperinflammatorinen oireyhtymä Tyksin lasten ja nuorten klinikassa 2020–2023**

**Kalle Paananen**

Kliininen laitos

Kevätlukukausi 2025

Vastuhenkilö: Anita Arola

Turun yliopiston laatu järjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.

## TURUN YLIOPISTO

### Lääketieteellinen tiedekunta

## KALLE PAANANEN: COVID-19-infektioon ja -rokotteisiin liittyvät myokardiitit ja lasten hyperinflammatorinen oireyhtymä Tyksin lasten ja nuorten klinikassa 2020–2023

Syventävien opintojen kirjallinen työ, 21 s.

### Lastentaudit, Maaliskuu 2025

---

MIS-C eli lasten hyperinflammatorinen oireyhtymä on oirekokonaisuus, jolla on ajallinen yhteys COVID-19-tautiin ja sen epäillään liittyvän koronavirusinfektioon. Oireita ja löydöksiä ovat mm. kuume, maha-suolikanavan oireet, tulehdusmerkkiaineiden pitoisuuksien nousu ja yhden tai useamman elinjärjestelmän vakava toimintahäiriö. Jopa puolelle MIS-C-potilaista kehittyi sydämen vajaatoiminta tai verenkiertovajaus. Ennuste on kuitenkin hyvä ja kuolleisuus vain 1–2 %. Hoidoksi on vakioitunut laskimonsisäinen immunoglobuliinihoito (IVIG) ja glukokortikoidit. Vakavissa tapauksissa käytetään myös immunomodulaattoreita. Myokardiitti eli sydänlihastulehdus on yleisimmin viruksen aiheuttama diagnostisesti haastava tauti. Oirekuva vaihtelee lievästä itsestään ohittuvasta rintakivusta kardiogeeniseen sokkiin ja kuolemaan. Diagnoosi perustuu kliiniseen oirekuvaan, EKG-löydöksiin ja sydänlihaskiinteepitoisuuteen. Sydänlihaskiinteepitoisuutta varmistaa diagnoosin, mutta tämän käyttö ei ole rutiinia. Myokardiitin hoito on pääasiassa oireenmukaista: tulehduskipulääkkeet ja rasituksen välttäminen. Tietyissä tehohoitoa vaativissa virusinfektioissa voidaan käyttää spesifisiä antiviraalisia lääkkeitä.

Opinnäytetyön tarkoituksena oli selvittää Tyksin lasten ja nuorten klinikassa hoidettujen MIS-C- ja myokardiitti-potilaiden oirekuvia, hoitoja, ennustetta ja yhteyttä koronavirusinfektioon ja -rokotteisiin. Samalla tarkoituksena oli koota yhteen aiheeseen liittyvä ajankohtainen tutkimustieto, johon tuloksia verrattiin.

Tutkimuksen data koostui Tyksissä hoidettujen potilaiden potilasasiakirjamerkinnoista, joista keräsimme tarvittavat tiedot retrospektiivisesti. Tutkimuspopulaatio koostui kaikista vuosina 2020–2023 Tyksin lasten ja nuorten klinikassa hoidetuista MIS-C- ja myokardiitti-potilaista.

Tutkimuksessamme 83 %:lla MIS-C-potilaista oli positiivinen koronatesti tai edeltävästi merkittävä altistuminen virukselle. Myokardiittipotilailla vastaava luku oli 25 %. Lisäksi yhdellä potilaalla todettiin koronarokotteen haittavaikutuksena myokardiitti. Tuloksista päätellen erityisesti MIS-C liittyy koronavirusinfektioon, kun taas myokardiitin aiheuttajana on usein myös muu patogeeni. Hoito ja seuranta toteutui yksittäisiä poikkeuksia lukuun ottamatta systemaattisesti ajankohtaisten ohjeistusten mukaisesti. Seurantavälillä yhdellekään potilaalle ei jäänyt pitkäaikaishaittoja, mikä tukee käsitystä näiden sairauksien hyvästä ennusteesta oikein hoidettuina.

Asiasanat: MIS-C, myokardiitti, rokotemyokardiitti, koronarokote, lapset, nuoret

## Sisällys

1 Johdanto .....	5
1.1 MIS-C .....	5
1.2 MIS-C:n ero Kawasakin tautiin .....	6
1.3 Myokardiitti .....	6
1.4 Koronavirusinfektion ja -rokotteiden yhteys myokardiittiin .....	7
2 Tutkimuksen aihe ja tavoite .....	8
3 Aineisto ja menetelmät .....	9
4 Tulokset .....	9
4.1 MIS-C .....	9
4.2 Myokardiitti .....	12
4.3 Rokotemyokardiitti .....	14
5 Johtopäätökset ja pohdinta .....	16
Lähteet.....	19

# 1 Johdanto

Joulukuussa 2019 alkunsa saanut, maaliskuussa 2020 pandemiaksi julistettu COVID-19-pandemia aiheutti maailmanlaajuisesti suuria haasteita terveydenhuollossa. Uudenlaisen, nopeasti mutatoituvan SARS-Cov-2-taudinaiheuttajaviruksen myötä ilmaantui uusia sairauksia ja oireyhtymiä. Lisäksi jo tunnettujen, vakavien sairauksien ilmaantuminen lisääntyi. Pandemian ja sen haittojen hillitsemiseksi kehitettiin ennätysajassa rokotteita, myös uutta mRNA-tekniikkaa hyödyntäen. Suurelta osin rokotekehityksen ansiosta pandemia saatiin lopulta taltutettua.

## 1.1 MIS-C

Yksi COVID-19-pandemian myötä ilmaantuneista uusista oireyhtymistä on MIS-C (multi-inflammatory syndrome in children) eli lasten hyperinflammatorinen oireyhtymä. MIS-C on oirekuvaltaan monimuotoinen oireyhtymä, jolla on ajallinen yhteys COVID-19-tautiin ja sen epäillään liittyvän sairastettuun koronavirusinfektioon. Tyypillisiä oireita ja löydöksiä ovat mm. kuume, tulehdusmerkkiaineiden pitoisuuksien nousu sekä yhden tai useamman elinjärjestelmän vakava toimintahäiriö ilman muuta selitystä. Usein esiintyy lisäksi maha-suolikanavan oireita, kuten vatsakipua, oksentelua ja ripulia sekä Kawasakin taudin kliinisiä löydöksiä, kuten ihottumaa, suun limakalvomuutoksia, sidekalvojen punoitusta, raajojen turvotusta ja imusolmukesuurentumia. (1)

MIS-C:n tarkka patofysiologia on epäselvä, mutta infektion jälkeisellä immuunijärjestelmän säätelyhäiriöllä tiedetään olevan merkittävä rooli taudin syntymekanismissa. Säätelyhäiriön myötä tulehdusvälittäjäaineiden, kuten IL-6: n, IL-8: n, IL-18: n ja TNF-alfan, erityis lisääntyy, minkä seurauksena syntynyt "sytokiini-myrsky" johtaa MIS-C:n monielinoireisiin. (2)

MIS-C:n hoidon tavoitteena on stabiloida henkeä uhkaavat manifestaatiot, kuten kardiogeeninen shokki, sekä ehkäistä pidemmän ajan vakavia komplikaatioita, kuten sepelvaltimoiden aneurysmia, sydänlihaksen fibrotisoitumista ja sydämen johtumishäiriöitä. Ensilinjan hoidoksi suositellaan immunomodulatorista hoitoa kahdella lääkkeellä: laskimonsisäisellä immunoglobuliinilla (IVIG) ja glukokortikoidilla. Suositusten mukaisesti IVIG-annos on 2 mg/kg ja metyyliprednisolonin 1-2 mg/kg/päivä. Ennen IVIG:n antoa sydämen funktio ja nestetasapaino tulee tutkia ja mikäli näissä havaitaan poikkeavuuksia, IVIG

annostellaan hitaammin kahden vuorokauden aikana. Tyypillisesti vaste IVIG-hoitoon todetaan ensimmäisen vuorokauden kuluessa hoidon aloituksesta. Jos ensilinjan hoidosta huolimatta kuumeilu tai merkittävät pääte-elinten oireet jatkuvat, suositellaan hoidon tehostamiseksi korkea-annoksista glukokortikoidia (metyyliprednisoloni 10-30mg/kg/vuorokausi), korkea-annoksista anakinraa (>4 mg/kg/vuorokausi) tai Infliksimabia (5-10 mg/kg iv.) Toisen linjan hoitosuositukset pohjautuvat asiantuntijoiden kokemukseen ja tutkimustietoon muiden hyperinflammatoristen sairauksien hoidosta lapsilla, sillä tutkimustietoa aiheesta on varsin vähän. IVIG:tä ei suositella rutiinisti toistettavaksi. (3)

## 1.2 MIS-C:n ero Kawasakin tautiin

Kawasakin tauti (Kawasaki disease, KD) on harvinainen lasten systeeminen vaskuliitti, joka affisioi tyypillisesti keskisuuria valtimoita. Näistä erityisesti sepelvaltimolaajentumat eli –aneurysmat ovat KD:n tyypilöydöksiä. Etiologia on edelleen epäselvä, mutta kuten MIS-C:ssä, immuunijärjestelmän säätelyhäiriöllä ajatellaan olevan vaikutusta taudin synnyssä. KD:n kliininen kuva muistuttaa usein MIS-C-potilaan oirekuvaa ja samankaltaisuutta on havaittavissa myös laboratoriolöydöksissä. Keskeisiä eroja tautitilojen välillä on potilaiden ikä: MIS-C-potilaat ovat tyypillisesti n. 10-vuotiaita, kun taas KD:ssa potilaat ovat yleensä alle 5-vuotiaita. KD on yleisempi aasialaisessa väestössä, kun taas MIS-C:tä esiintyy enemmän latinalaisamerikkalaisessa väestössä. MIS-C-potilailla tehohoidon/inotrooppien tarve on jopa yli 50 %, kun taas KD-potilailla vastaava luku on vain 5 %. Sepelvaltimoaneurysmat ovat yleinen löydös KD:ssa, toisin kuin MIS-C:ssä, jossa tyypillisempiä löydöksiä ovat myokardiitti ja sydämen vasemman kammion toimintahäiriö. MIS-C:n oirekuvassa korostuu kuume ja suolisto-oireet, kun taas KD:ssa hallitsevina oireina ovat ihottuma, konjunktiviitti ja suun limakalvomuutokset. (2) MIS-C-potilailla myokardiitin, perikardiitin, perikardiaalisen effuusion, vasemman kammion toimintahäiriön ja läppävikojen insidenssi on suurempi. (4) 25-50 % MIS-C-potilaista täyttää KD:n kriteerit: ilman positiivista koronatestiä tai tietoa altistumisesta SARS-Cov-2-virukselle näiden erottaminen toisistaan voi olla käytännössä mahdotonta. (5)

## 1.3 Myokardiitti

Myokardiitti eli sydänlihastulehdus on useimmiten virusinfektion aiheuttama diagnostisesti haastava tauti, joka on alidiagnosoitu sydämen vajaatoiminnan, kroonisen dilatoivan kardiomyopatian ja äkkikuoleman aiheuttaja. (6) Myokardiitissa myokardiumiin eli sydänlihassoluja sisältävään sydämen seinämän keskikerrokseen muodostuu inflammaatio.

Inflammaation taustalla voi olla useita eri tekijöitä; useimmiten infektio, autoimmuunireaktio tai altistuminen toksineille. (7)

Myokardiitti luokitellaan oirekeston ja voimakkuuden mukaan fulminanttiin, akuuttiin, subakuuttiin ja krooniseen muotoon. Fulminantti tautimuoto on vakava ja nopeasti etenevä sairaus, joka johtaa kardiogeeniseen sokkiin ja inotrooppien tarpeeseen. Akuutti, subakuutti ja krooninen myokardiitti määräytyvät diagnoosia edeltävien oireiden keston mukaan. (7) Sydänlihaskiopsiaa tarkastelemalla myokardiitti voidaan luokitella tulehdussolulinfiltration histologian mukaan lymfosyytti-, eosinofiili-, jättisolu- ja granulomatoottiseen myokardiittiin. Näistä yleisin on lymfosyyttimyokardiitti, joka liittyy infektioihin (yleisimmin virusinfektiot), lääkkeisiin tai autoimmuunisairauksiin. (7)

Aikuisilla myokardiitin oirekuva vaihtelee oireettomasta fulminanttiin kardiogeeniseen shokkiin. Yleisimmät oireet ovat rintakipu (90 %), kuume (65 %) ja hengenahdistus (20-50 %). Muita mahdollisia oireita ovat palpitaatio, synkopee ja väsymys. Prodromaalioireita, kuten hengitystie- tai suolistoinfektion oireita, on jopa 80 %:lla potilaista. Akuutin myokardiitin erotusdiagnostisina vaihtoehtoina tulee aina muistaa akuutti sepelvaltimotautikohtaus ja perikardiitti. (7)

Hoito myokardiitissa on tyypillisesti oireenmukaista ja yksilöllistä. Liikunnasta suositellaan pidättäytymään 3-6 kuukauden ajan tai kunnes sydämen toiminta on todettu kuvantamisella normaaliksi. (6)

Lapsilla myokardiitit aiheuttavat samoja haasteita diagnostiikassa, hoidossa ja seurannassa kuin aikuisillakin. Lasten myokardiiteilla on merkittävä vaikutus elinaikaiseen sairastavuuteen ja kuolleisuuteen. Usein lapsipotilas paranee spontaanisti, mutta osalle jää palautumattomia sydänlihaskiopsioita. Insidenssi vaihtelee iän mukaan: suurimmillaan se on vastasyntyneillä ja teini-ikäisillä. Fulminantti taudinkuva, jota esiintyy lapsipotilaista 20-30 %:lla, (10) on sairaalaan joutuneilla lapsilla yleisempi kuin aikuisilla. (8) Oireet ja löydökset lapsipotilailla ovat pääosin samankaltaisia kuin aikuisilla, mutta myös variaatiota iän mukaan on: teini-ikäisillä todennäköisempiä ovat rintakivut, palpitaatiot ja rytmihäiriöt, kun taas pienillä lapsilla on yleisemmin hengitystieinfektion ja ruuansulatuskanavan oireita. Lasten myokardiitti on silti yleisesti katsoen lieväoireinen tauti, jossa tehohoitoa tarvitaan harvoin. Toisaalta pelkkä myokardiittiepäily lapsella on indikaatio sairaalaseurannalle lisääntyneen rytmihäiriöriskin vuoksi. (9) (10) (11) Vastasyntyneillä ennuste on huonompi kuin muilla lapsipotilailla. (11)

## 1.4 Koronavirusinfektion ja -rokotteiden yhteys myokardiittiin

Myokardiitti oli ensimmäisiä koronavirusinfektioon yhdistettyjä komorbiditeetteja. Epidemiologiset tutkimukset ovat osoittaneet myokardiitin incidenssin nousseen koronapandemian myötä 15-kertaiseksi verrattuna pandemiaa edeltävään aikaan. (12) Koronavirusinfektioon liittyvä myokardiitti esiintyy samoin oirein kuin muidenkin virusten aiheuttama myokardiitti. Tarkka patogeneesi on epäselvä, mutta ACE2-reseptorilla ja hyperimmuunireaktiolla ajatellaan olevan keskeinen merkitys. (13) Myokardiaalinen assosiaatio koronavirusinfektiossa on yhdistetty taudin huonompaan ennusteeseen, mutta isoitu myokardiitti ei itsessään ole merkki huonosta ennusteesta. (13) Potilasmäärän kasvaessa ja suurempien tutkimusten valmistuessa vaikuttaa siltä, että koronavirusinfektioon liittyvä myokardiitti on harvinaisempi komplikaatio kuin alkuun ajateltiin. Tutkitusti koronavirusinfektion lieväoireisuus ei kuitenkaan vähennä myokardiaalisen assosiaation todennäköisyyttä. (14)

Ennen pandemiaa joidenkin rokotteiden oltiin raportoitu aiheuttavan haittavaikutuksena myokardiittia harvoissa tapauksissa, mutta mRNA-rokotteiden laajempi käyttö pandemian aikana johti lisääntyneisiin ilmoituksiin myokardiitista. Tämä havaittiin erityisesti nuorilla miehillä toisen mRNA-koronarokotteen jälkeen. (12) (15) (17) (18) Koronarokotemyokardiitti on harvinainen komplikaatio, jonka incidenssi vaihtelee välillä 1.4 ja 5.0/100 000 rokotettua. (15) Tutkimusten mukaan rokotteista suurimman riskin myokardiitille aiheuttavat uudet mRNA-rokotteet, joista erityisesti Modernan rokotteeseen yhdistettiin korkea riski myokardiitille. Raportoidut rokotemyokardiitit ovat olleet pääasiassa lieväoireisia ja kestoaltaan lyhyitä. (12) (15) (18) Kuitenkin *Chon ym. (2023)* tutkimuksessa 19,8 % tapauksista oli vakavaoireisia, oirekuvaltaan fulminanteja myokardiitteja ja jopa kuolemia. (15)

Tutkimukset osoittavat, että myokardiitti esiintyy pääasiassa nuorehkoilla (12-40-vuotiailla) miehillä, olipa aiheuttajana virusinfektio (kuten SARS-Cov-2) tai rokote. Nuorten miesten alttius myokardiitille on osoitettu jo ennen koronapandemiaa. (12) Koronavirusinfektioon liittyvä kardiologisten komplikaatioiden, kuten myokardiitin, riski on selvästi suurempi kuin koronarokotteisiin liittyvä vastaava riski. (16) (17) (18) Lisäksi koronarokotemyokardiittipotilailla on vähemmän kardiovaskulaarisia komplikaatioita kuin koronavirusinfektioon liittyvillä myokardiittipotilailla. (19)

## 2 Tutkimuksen aihe ja tavoite

Tutkimme sekä MIS-C:n että myokardiitin esiintyvyyttä, oirekuvaa, löydöksiä, toteutuneita hoitoja ja ennustetta Tyksin lasten ja nuorten klinikan potilailla vuosina 2020-2023. Lisäksi

tarkastelimme MIS-C:n ja myokardiitin ajallista yhteyttä COVID-19-infektioon ja koronavirusrokotteisiin.

Tutkimuksen tavoitteena oli havainnollistaa COVID-19-infektion ja koronarokotusten välistä yhteyttä myokardiittiin ja MIS-C:hen Tyksissä hoidetuilla lapsipotilailla. Lisäksi tavoitteena oli koota yhteen aiheeseen liittyvä ajankohtainen tutkimustieto, johon tutkimuspotilaista saatuja tuloksia verrattiin.

## 3 Aineisto ja menetelmät

Tutkimuksessa käytimme hyväksemme Tyksin potilastietojärjestelmää, josta etsimme Tyksin lasten ja nuorten klinikalla vuosina 2020–2023 hoidetut MIS-C- ja myokardiittipotilaat. Aineisto koostui 18:sta MIS-C-potilaasta ja viidestä myokardiittipotilaasta, joista yhdellä epäiltiin koronarokotteesta aiheutunutta myokardiittia. Kävimme läpi kaikkien potilaiden sairauskertomusmerkinnät, röntgentutkimukset, laboratoriotutkimustulokset sekä EKG-tietokannan, joista keräsimme retrospektiivisesti tiedot potilaiden oireista ja löydöksistä, hoidoista ja kontrollikäynneistä. Tutkimus oli asetelmaltaan havainnoiva.

## 4 Tulokset

Potilaita, jotka sairastivat MIS-C:n tai myokardiitin ja joita hoidettiin vuosina 2020–2023 Tyksin lasten ja nuorten klinikalla, oli yhteensä 24. Yhden potilaan MIS-C oli alun perin todettu Ukrainassa ja hänellä oli vain yksi kontrollikäynti Tyksissä. Esitietojen puutteellisuuden vuoksi hänen tietojaan ei otettu tutkimukseen mukaan.

### 4.1 MIS-C

MIS-C-potilaita hoidettiin yhteensä 18. Valtaosa tapauksista (13) oli vuonna 2022. Vuosina 2020 ja 2023 oli vain yksi (6 %) MIS-C-potilas vuodessa ja vuonna 2021 kolme (17 %). Potilaiden keskimääräinen ikä oli 8 vuotta ja 7 kuukautta (vaihteluväli 1 v 7 kk – 15 v 10 kk). Poikia oli 13 (72 %) ja tyttöjä viisi (28 %). 12 potilaalla ei ollut sairaalaan tulohetkellä diagnosoituja pitkäaikaissairauksia. Muilla potilailla esiintyi mm. atooppista allergiaa, infektioastmaa, ADHD:ta, hemihypertrofiaa ja epilepsiaa.

## *Koronatesti ja altistus*

Puolella potilaista oli koronatesti positiivinen sairaalassa. Koronatesteistä neljä oli PCR-testejä, neljä antigeenitestejä ja yksi vasta-ainetestä. Niistä, joilla koronatesti jäi negatiiviseksi, kuudella (33 %) oli tiedossa edeltävästi ilmeinen altistus koronavirukselle. Ilmeiseksi altistukseksi katsottiin mm. edeltävästi perheenjäsenillä ollut koronaviruseroinfektio. Ainoastaan kolmella (17 %) potilaalla koronatesti jäi negatiiviseksi, eikä heillä voitu osoittaa selkeää altistumista koronavirukselle.

Potilasasiakirjojen mukaan vain yksi potilas oli saanut yhden koronarokotteen ennen sairaalajaksoa, muut eivät olleet saaneet koronarokotteita.

## *Oirekuva*

Keskimääräinen oireiden kesto ennen sairaalaan tuloa oli 4 vuorokautta. Kuumetta tulovaiheessa oli 15 (83 %) potilaalla. Kolmesta kuumeettomasta potilaasta kahdella kuume oli jo sairaalaan tullessa laskenut ja yhdellä nousi vasta osastolla. Kaikki potilaat siis kuumeilivat tautia sairastaessaan. Rintakipua raportoi vain yksi potilas, kun taas rytmihäiriötuntemuksia ei raportoinut kukaan. Rintakipua raportoineen potilaan TnT oli korkein mitattu (315 ng/l) ja hän oli ainoa MIS-C-potilas, jonka EKG:ssä nähtiin ST-nousua.

Neljällä (22 %) potilaalla hemodynaamiikka oli sairaalassa epävakaata ja hemodynaamiikan tukihoidtoa jouduttiin toteuttamaan teho-osastolla. Kaikilla tehohoidetuilla potilailla sydämen ultraäänitutkimuksessa (UÄ) oli vasemman kammion systoliseen vajaatoimintaan sopiva löydös.

## *Tutkimukset*

EKG-poikkeavuuksia oli seitsemällä (39 %) potilaalla. Näistä kuudella esiintyi T-invertaatioita ja yhdellä ST-nousuja; johtumishäiriöitä ei ollut. Potilailla, joilla oli poikkeava EKG-löydös, EKG:ta seurattiin tiheästi sairaalahoidon ajan. EKG-muutokset normaalistuivat vaihtelevalla aikataululla: kahdella 2 päivässä, yhdellä 6 päivässä, yhdellä 7 päivässä ja kolmella oli poikkeavuuksia vielä kotiutumispäivänä. Näistä kolmesta, joilla EKG-muutokset säilyivät kotiutumiseen asti, EKG oli normaali yhdellä potilaalla 2:n viikon kontrollissa ja toisella 6:n viikon kontrollissa. Kolmannen potilaan seuranta järjestettiin Vaasan keskussairaalassa, joten hänen EKG-muutostensa kehityksestä emme saaneet tietoa.

UÄ-tutkimus tehtiin jokaiselle, jolla oli EKG-muutoksia: viidellä (28 %) oli poikkeava löydös. Näistä viidestä poikkeavasta neljässä todettiin vasemman kammion systoliseen vajaatoimintaan viittaava löydös ja yhdessä sepelvaltimoiden laajentuma. Kaikki poikkeavat UÄ-löydökset normaalistuivat seurannassa. Potilaiden, joiden UÄ-löydös oli poikkeava, ProBNP:n keskiarvo oli 28 750 ng/l, joka oli selkeästi korkeampi kuin kaikkien potilaiden keskiarvo 7884 ng/l (vaihteluväli 311–40 300 ng/l).

### *Laboratoriokokeet*

TnT-pitoisuuden keskiarvo oli 43 ng/l (vaihteluväli 5–315 ng/l). Normaali TnT oli yhdeksällä (50 %) potilaalla. TnT normalistui vaihtelevasti: kolmella 1 päivässä, kahdella 2 päivässä, yhdellä 4 päivässä ja kolmella TnT oli koholla vielä kotiutuessa. Näistä kolmesta, joilla TnT oli kotiutuessa koholla, kahdella se oli laskenut viitealueelle 3 viikon kontrollissa. Yhdellä potilaalla poikkeavaa tulosta ei epäselvästä syystä kontrolloitu.

CRP:n keskiarvo oli 189 mg/l (vaihteluväli 34–355 mg/l). Kaikilla potilailla mitattiin viitealueen yläpuolella oleva CRP. Leukosyyttikeskiarvo oli 10,8 x E9/l (vaihteluväli 3,5–22,3 x E9/l). Ferritiinin keskiarvo oli 463 µg/l (vaihteluväli 141–1 864 µg/l, viitearvot 12–68 µg/l). Anemia todettiin 12 (67 %, viitearvot 118–148 g/l) potilaalla ja trombosytopenia kahdeksalla (44 %, viitearvot 200–450 x E9/l) potilaalla.

### *Hoito*

Kaikki MIS-C-potilaat saivat IVIG-hoitoa. Asetyylisalisyylihappo eli ASA kuului 16 (89 %) potilaan hoitoon. Annos vaihteli painokilojen mukaisesti 50–100 mg. Yhdellä potilaalla, joka hoidettiin vuonna 2020, annos oli selvästi suurempi: 250 mg. Kaksi potilasta, jotka eivät saaneet ASAa, hoidettiin vuonna 2021.

Glukokortikoidia sai niin ikään 16 (89 %) potilasta. Annostelureitti oli vaihtelevasti suonensisäinen tai peroraalinen. Osalle annettiin glukokortikoidia molempia annostelureittejä käyttäen. Suurimmalle osalle potilaista (12) annettiin metyyliiprednisolonia. 10 (56 %) potilasta sai prednisolonia. Seitsemän (39 %) potilasta sai sekä metyyliiprednisolonia että prednisolonia. Yksi potilas sai deksametasonia kahden päivän ajan akuutin koronavirusinfektion ajatuksella. Kuudelle (33 %) potilaalle annettiin tromboosiprofylaksiana enoksapariinia. Heistä kolmella oli hankala tehohoitoa vaatinut oirekuva, mutta kolmella oli lievempi oirekuva ja lyhyempi sairaalajakso. Yhdenmukaisia kriteereitä enoksapariinihoidolle ei tullut ilmi. Infektioepäilyn

vuoksi valtaosa potilaista sai alkuun antibioottia, joka myöhemmin lopetettiin diagnoosin varmistuttua.

### *Kontrollikäynnit*

Kontrollikäynnit toteutuivat suurimmalle osalle potilaista, 12:lle (67 %), 2 viikon ja 6–8 viikon kohdalla. Kolmelle potilaalle toteutettiin lisäksi kontrolli vielä vuoden kohdalla kotiutumisesta. Kolmella potilaalla kontrollit toteutuivat eriävästi tai niistä ei ollut tarkempaa tietoa: yhdellä seurannat järjestettiin Vaasassa, yhdellä Porissa ja yhdellä toteutui ainoastaan 2 viikon kontrolli.

2 viikon kontrollissa poikkeava tutkimustulos havaittiin seitsemällä (44 %) potilaalla. Viidellä heistä oli edelleen EKG-poikkeavuuksia: kahdella ST-nousuja, yhdellä T-inversio, yhdellä QRS:n vaihtelua ja yhdellä 1. asteen eteis-kammio (AV)-katkos. Kahdella potilaalla oli poikkeava sydämen UÄ-tutkimuslöydös: yhdellä kookas vasemman sepelvaltimon tyvi ja toisella mahdollinen kookas eteisaukko.

6–8 viikon kontrollissa poikkeavia tutkimustuloksia todettiin enää yhdellä potilaalla, jolla oli EKG:ssa lievät ST-nousut V2-V4-kytkennöissä. Sydämen UÄ-tutkimuslöydös oli kaikilla potilailla 6–8 viikon kontrollissa normaali.

Vuoden kontrollissa kaikkien kolmen potilaan, joille kyseinen kontrolli järjestettiin, löydökset olivat normaalit. Potilaalla, jolla aiemmin todettiin 1. asteen AV-katkos, tämä oli edelleen löydöksenä ja se tulkittiin normaaliksi potilaan ominaisuudeksi. Sydänperäisiä oireita ei esiintynyt.

## 4.2 Myokardiitti

Myokardiitteja todettiin seurantajakson aikana neljä. Kolme näistä todettiin vuonna 2022 ja yksi vuonna 2021. Myokardiittipotilaiden keskimääräinen ikä oli 13 vuotta ja 9 kuukautta (vaihteluväli 12 v 9 kk - 14 v 9 kk) eli selkeästi suurempi kuin MIS-C potilaiden vastaava (8 v 7 kk). Kaikki neljä myokardiittipotilasta olivat miespuolisia. Kahdella ei ollut ennestään todettuja sairauksia, yhdellä oli allerginen astma ja yhdellä epilepsia.

## *Koronatesti ja altistus*

Yhdellä potilaalla oli positiivinen koronatesti 3 viikkoa ennen sairaalaan tuloa. Testaustavasta ei ollut varmaa tietoa. Yhdellä potilaalla oli edeltävästi koronavirusaltistus, mutta kotitesti oli jäänyt negatiiviseksi. Kahdella potilaalla ei ollut tiedossa infektioltistusta ja koronatesti oli negatiivinen tai sitä ei otettu.

Koronarokotteista ei ollut kirjauksia yhdenkään potilaan potilasasiakirjoissa.

## *Oirekuva*

Yhdellä potilaalla oli sairaalaan tullessa hengitystieinfektion oireita. Muilla vastaavat oireet olivat olleet aikaisemmin: kahdella n. 2 viikkoa ja yhdellä 3 viikkoa ennen sairaalaan hakeutumista. Rintakipua raportoitiin kolme potilasta. Kaksi heistä kuvaili kipua pistäväksi. Yksi potilas kuvasi kivun tuntuvan sekä levossa että rasituksessa. Kaksi potilasta raportoitiin tykyttelytuntemuksia.

Kaikkien potilaiden yleisvointi oli hyvä. Peruselintoimintojen mittaukset olivat kaikilla normaalit.

## *Tutkimukset*

EKG oli poikkeava kahdella potilaalla. Toisella todettiin ST-nousut V2-V4-kytkennöissä, toisella taas todettiin T-invertaatiot III- ja aVF-kytkennöissä. Molempien EKG:t olivat edelleen poikkeavat kotiutuksessa, mutta normalistuivat seurannassa myöhemmin. Toisen EKG oli normaali 1 viikon kontrollikäynnillä, toisella 4 päivän kuluttua rintakipujen vuoksi sairaalaan uudestaan hakeutuessa.

Sydämen UÄ-tutkimus tehtiin kolmelle potilaalle. Kahdella todettiin normaali löydös, mutta yhdellä todettiin lievä aorttaläpän vuoto. Vuoto oli hemodynaamisesti merkityksetön, mutta kontrolloitiin 1 ja 3 vuoden kuluttua kotiutumisesta. Vuoto oli pysynyt kontrolleissa ennallaan, eikä se aiheuttanut potilaalle oireita.

Thorax-röntgenkuvat tutkittiin jokaisesta potilaasta. Kolmesta potilaasta röntgenkuvat otettiin sairaalajakson aikana ja yhdestä viikko kotiutumisen jälkeen. Kaikissa röntgenkuvissa oli normaalilöydökset.

## *Laboratoriokokeet*

TnT:n keskiarvo oli 45 ng/l (vaihteluväli 5–112 ng/l). Yhdellä potilaalla TnT pysyi viitealueella. Muilla TnT laski viitealueelle nopeasti: yhdellä saman illan aikana ja yhdellä seuraavana päivänä. Yhden potilaan TnT oli koholla vielä kotiutuessa; tämän potilaan TnT oli alkuun korkein 112 ng/ml. Seuraavana päivänä mitattiin lähes viitealueella oleva arvo 22 ng/l. Tämän jälkeen TnT:tä ei enää kontrolloitu.

Yhdellä potilaalla ProBNP oli alkuun poikkeava 321 ng/l. Leukosyyttien keskiarvo oli matala 5,95 x E9/l. CRP oli kaikilla matala alle 1 mg/l.

## *Hoito*

Myokardiittipotilaiden hoito oli kaikilla oireenmukaista. Immunosuppressantteja ei käytetty. Liikuntakiellon pituus ja ohjeet rasituksen välttämiseen vaihtelivat potilaskohtaisesti. Kirjatuissa hoitosuunnitelmissa annettiin ainakin seuraavia ohjeita: 2 viikon rasittavan liikunnan välttäminen, 4 viikon rasituksen välttäminen ja 2 viikon liikuntakielto yhdistettynä 6 viikon kovan rasituksen välttämiseen.

## *Kontrollikäynnit*

Sairaalajakson jälkeen rasituskoe tehtiin kolmelle potilaalle normaalein tuloksin. Yhdelle potilaalle, jolla myokardiitti-diagnoosi oli kliinisesti epävarma, ei tehty rasituskoeita, vaan 1 viikon kohdalla kliininen kontrolli. Tuossa kontrollissa EKG ja TnT olivat normaalit.

Yhdelle potilaalle suoritettiin EKG:n vrk-rekisteröinti (Holter), jossa todettiin normaali löydös.

Potilaalle, jolla havaittiin sydämen UÄ-tutkimuksessa lievä aorttaläppävuoto, toteutettiin kliininen kontrolli 1 kuukauden ja 1 vuoden kohdalla. Aorttaläppävuoto oli kontrolleissa pysynyt lievänä ja hemodynaamisesti merkityksettömänä, muutoin poikkeavaa ei todettu. Muille potilaille ei rasituskokeiden lisäksi toteutettu erillisiä kliinisiä kontrollikäyntejä.

## **4.3 Rokotemyokardiitti**

Mahdollisesti koronavirusrokotteen aiheuttama myokardiitti oli yhdellä potilaalla vuonna 2021. Potilas oli 13-vuotias nuori ilman aiemmin todettuja sairauksia.

### *Koronarokote ja -testaus*

Kaksi päivää ennen oireiden alkamista potilas oli saanut toisen annoksen Modernan mRNA-koronarokotetta. Ensimmäisen ja toisen rokoteannoksen välillä oli ollut 6 viikkoa. Koronatestiä ei potilaasta otettu.

### *Oirekuva*

Toisen rokotteen saamisen jälkeen potilaalle nousi samana iltana lämpöä. Seuraavana päivänä hänelle ilmaantui voimakasta väsymystä ja tästä seuraavana päivänä rintakipua, jolloin hän hakeutui sairaalaan. Hengitystieinfektion oireita ei ollut. Yleisvointi oli hyvä ja peruselintoimintojen mittaukset olivat normaalit.

### *Tutkimukset*

EKG:ssa todettiin poikkeavat 4 millimetrin ST-nousut V4-V6-kytkennöissä, sekä 2 millimetrin ST-nousut I- ja II-kytkennöissä. Näistä poikkeavuuksista I- ja II-kytkentöjen ST-nousut normalistuivat kahdessa vuorokaudessa. Rintakytkentöjen V4-V6 ST-nousut siirtyivät samassa ajassa kytkentöihin V2 ja V3. Sairaalajakson aikana muutokset EKG:ssä lievenivät, mutta vielä kotiutumispäivänä kytkennöissä V2 ja V3 oli havaittavissa 2 millimetrin ST-nousut. Kahden kuukauden kontrollissa todettiin enää varhaiseen repolarisaatioon sopivat, alle 1 millimetrin ST-nousut V2-V4-kytkennöissä.

Thorax-röntgenkuva ja sydämen UÄ-tutkimuslöydös olivat sairaalajakson aikana normaalit. Potilaalle tehtiin lisäksi sydämen MRI-tutkimus, jossa todettiin myokardiumin vähäinen turvotus.

### *Laboratoriokokeet*

TnT oli tulovaiheessa selkeästi koholla ollen 806 ng/l. Arvoa seurattiin päivittäin ja kuudentena hoitopäivänä TnT oli laskenut viitealueelle. CRP oli korkeimmillaan 56 mg/l, kun taas leukosyytit olivat viitealueella  $5,5 \times E9/l$ . ProBNP oli lievästi koholla 259 ng/l.

### *Kontrollikäynnit*

Sairaalajakson jälkeen potilaalle tehtiin rasisuskoe normaalein löydöksiin. Kontrollikäynneillä potilaalla ei todettu sydänperäiseksi sopivaa oireilua ja tutkimustulokset olivat normaalit.

Kontrollikäyntejä oli kolme kappaletta. 2 kuukauden kohdalla tutkittiin Holter, EKG, sydämen UÄ ja MRI. Vuoden kohdalla tarkastettiin EKG, Holter ja UÄ. Viimeisessä eli kahden vuoden kontrollissa tutkittiin EKG ja UÄ, minkä jälkeen seurannat Tyksissä lopetettiin.

## 5 Johtopäätökset ja pohdinta

Tutkimuksen MIS-C-potilaiden keski-ikä oli 8 vuotta ja 7 kuukautta. Tyypillinen ikä MIS-C-potilailla on kirjallisuuden mukaan 6–12 vuotta, joten löydös on tähän nähden yhteneväinen. (2) Poikien osuus (72 %) oli selkeästi suurempi kuin Patelin ym. tutkimuksessa havaittu 54 %. (2) Poikien suurempaan osuuteen tutkimuksessamme on todennäköisesti vaikuttanut potilaiden pieni määrä; havaittavissa on kuitenkin oireyhtymän yleisempi esiintyminen pojilla. MIS-C-potilaista suurimmalla osalla, 15:llä (83 %), koronatesti oli joko positiivinen tai oli tiedossa altistuminen koronavirukselle. WHO:n määritelmän mukaan MIS-C:n diagnostisena kriteerinä on osoitus COVID-19-infektiosta (PCR, antigeeni tai serologia) tai todennäköinen altistuminen koronavirusinfektiolle. Potilaista kolmella (17 %) diagnostiset kriteerit eivät siis täytyneet infektio-osoituksen puuttuessa. MIS-C onkin klinikoille diagnostisesti merkittävä haaste, joka tulisi muistaa erotusdiagnostisena vaihtoehtona, vaikei koronavirusinfektiosta olisikaan osoitusta.

MIS-C-potilaiden oirekuvaa hallitsi kuume, jota esiintyi jokaisella potilaalla jossain vaiheessa sairautta. Kuume sopii liittyväksi MIS-C:n aiheuttamaan hyperinflammatoriseen reaktioon. Sydänperäiseksi oireeksi mielleltävää rintakipua raportoiti vain yksi potilas, mikä on suhteellisesti pienempi luku kuin tutkimuksen myokardiittipotilailla. Rintakipua raportoineella MIS-C-potilaalla oli ainoana ST-nousuja EKG:ssa ja selkeästi korkein TnT-lukema, 315 ng/l, joten todennäköisesti taustalla on ollut myös sydänlihastulehdusta. Neljän (22 %) potilaan tapauksessa jouduttiin turvautumaan tehohoitoon epävakaa hemodynamiikan tukemiseksi ja kaikilla heillä todettiin sydämen UÄ-tutkimuksessa vasemman kammion vajaatoiminnan merkkejä.

Immunomodulatoriset hoidot ovat MIS-C:n hoidon kulmakivi, jonka ensimmäisenä portaana on IVIG. (20) IVIG-hoitoa sai tutkimuspotilaista jokainen, joten tämän suhteen hoito oli onnistunut. Annoksena oli valtaosalla kerta-annos, mutta pienelle joukolle annettiin kliinisen kuvan perusteella myös toinen annos. Valtaosassa hoitosuosituksia kehoitetaan käyttämään suurta kerta-annosta, (20) mutta osassa suositellaan toistamaan annos riittämättömän hoitovasteen tilanteissa potilaskohtaiset riskitekijät huomioiden. (3) Suonensisäistä matala- tai kohtalaisannoksista kortikosteroidihoitoa suositellaan IVIG-hoidon rinnalle MIS-C-potilailla, joilla on shokkitila tai elimiä uhkaava monielinvaurio American College of Rheumatology (ACR) suosituksen mukaan. (3) (20) Glukokortikoidihoitoa tutkimuspotilaistamme sai 16 (89 %). Kaikilla kortikosteroidihoitoa saaneilla tutkimuspotilailla kyseinen ACR:n kriteeri ei täyttynyt. Toisaalta IVIG-monoterapiaan verrattuna on osoitettu, että IVIG + glukokortikoidi - yhdistelmähoidolla pystytään vähentämään myöhempien sydänsairauksien riskiä ja immunomodulatoristen hoitojen tarvetta. (22) Tähän peilaten kortikosteroidihoitoa IVIG:n rinnalla voi pitää hyväksyttävänä, etenkin kun tutkimuspotilaidemme hoitoajat olivat verrattain lyhyitä. Biologisia immunomodulatorisia hoitoja ei tutkimuksen potilaista saanut kukaan.

Tromboosiprofylaksiana sairaalahoidetuille MIS-C-potilaille suositellaan harkitsemaan pieniannoksista ASAa (3-5 mg/kg/vrk) vähintään kuukaudeksi, jos kontraindikaatioita ei ole. (3) (23) (24) 16 potilasta (89 %) saikin ASAa osana hoitoa. Annos oli painokiloista riippuen pieniannoksinen (50-100 mg) kaikilla paitsi yhdellä vuonna 2020 hoidetulla potilaalla, jonka annos oli 250 mg. Kahden vuonna 2021 hoidetun potilaan hoitoprotokollaan ASA ei kuulunut ollenkaan. Huomioiden vuodet, jolloin kyseisiä potilaita on hoidettu, hoitopäätösten taustalla on todennäköisesti ollut saatavilla olleen tutkimustiedon puute. Tapaus korostaa kokemuseräisen hoidon merkitystä uutta oireyhtymää hoidettaessa, kun tutkimustieto aiheesta on puutteellista.

MIS-C-potilaiden sairaalahoidon jälkeinen seuranta toteutui suositusten mukaisesti: ainoastaan yksi potilas kävi pelkässä 2 viikon kontrollissa. Muilla potilailla kontrollikäynnit toteutuivat 2 viikon ja 6-8 viikon (sekä mahdollisesti vuoden) kuluttua kotiutuksesta. Kontrollikäyntien tulokset tukivat tietoa MIS-C-potilaiden hyvästä ennusteesta: sydänperäiset oireet, EKG-muutokset, UÄ-löydökset ja sydänlihaskiinteet olivat normaalit suurimmalla osalla jo 6-8 viikon kontrollissa, kaikilla viimeistään vuoden kohdalla.

Tutkimuksen myokardiittipotilaiden oirekuvat olivat lieviä: kaikki olivat hyvävointisia, hemodynaamisesti stabiileja ja sairaalajaksot pisimmillään vain muutaman vuorokauden mittaisia. Epäillyn koronarokotemyokardiitin sairastaneen nuoren anamneesi ja oirekuva oli hyvin samankaltainen kuin aikaisemmin julkaistuissa tutkimuksissa on kuvattu: oirekuva oli lievä ja hemodynamiikka stabiili, potilas oli nuori miespuolinen henkilö ja oireet alkoivat viikon kuluessa toisesta mRNA-koronavirusrokotteesta. (15) (16) Tutkimuksen myokardiittipotilaille ei jäänyt pitkäaikaishaittoja seurannassa. Kotiutumisen jälkeen suoritetuissa rasisuskokeissa

myokardiittipotilaille ei ilmaantunut rytmihäiriöitä tai iskemiaan viittaavia EKG-muutoksia ja heidän suorituskykynsä oli normaali.

Kaikilla myokardiittipotilailla oli edeltävästi hengitystieinfektio-oireita, mutta koronatesti oli positiivinen vain yhdellä potilaalla kolme viikkoa ennen sairaalaan hakeutumista. Lisäksi yhdellä potilaalla oli tiedossa altistuminen koronainfektiolle. Tutkimuspotilaiden tapauksessa emme voi varmasti osoittaa myokardiittien aiheutuneen koronavirusinfektiosta. Kuten usein myokardiittipotilailla tässäkin tapauksessa taudin tarkka etiologia jäi avoimeksi.

EKG-muutoksia oli puolella myokardiittipotilaista ja sydänlihaskiinteiden kohoamista 75 %:lla. MIS-C-potilailla vastaavat luvut olivat 39 % ja 50 %. Vaikka etenkin myokardiittipotilaiden otanta oli tutkimuksessa pieni, luvuista voi päätellä MIS-C:n ilmenevän monielinvaurioon liittyen laajemmin ja tyypillisemmin mm. tulehdusarvojen, ferritiinin, hemoglobiinin ja trombosyyttien poikkeamina, kun taas myokardiitti on sydänspesifisempi tauti, joka ilmenee useammin spesifisesti EKG-löydöksinä ja sydänlihaskiinteiden kohoamisena. Toisaalta sydäntutkimusten teettäminen MIS-C-potilaille on aivan yhtä tärkeää, sillä sydänmanifestaatiot ennustavat kuormittavampaa tautia ja ne tulisi aina tunnistaa ja hoitaa asianmukaisesti.

Tutkimuksen heikkoutena oli pieni otoskoko. Tutkittavilla potilailla vakavia haittavaikutuksia, kuten dilatoivaa kardiomyopatiaa tai kuolemia, ei havaittu. Tämä ei silti poissulje vakavien haittavaikutusten esiintyvyyttä MIS-C:n ja myokardiitin komplikaatioina. Potilaiden seuranta-aika, suurimmalla osalla 6–8 viikkoa, oli myös lyhyt, sillä esim. dilatoiva kardiomyopatia saattaa kehittyä vasta vuosien tai vuosikymmenien kuluttua sairastetusta myokardiitista. Suuremmalla otoskolla ja pidemmällä seuranta-ajalla olisimme todennäköisesti havainneet myös vakavia pitkäaikaishaittoja. Toinen merkittävä heikkous tutkimuksessa oli tiedonkeruun standardoinnin puutteellisuus. Retrospektiivisesti dataa potilasasiakirjamerkinnöistä kerätessä tieto ei aina ollut yksiselitteistä tai spesifiä. Asiakirjamerkintöjen kattavuus on lääkärikohtaista, etenkin päivystävällä lääkärillä, joka tapaa potilaan ensimmäisen kerran. Tämän vuoksi joidenkin potilaiden esitiedoista ja oirekuvasta oli enemmän tietoa kuin toisten.

MIS-C ja myokardiitti ovat loppujen lopuksi harvinaisia koronavirusinfektion ja -rokotteen komplikaatioita, mikä suurelta osin selittää tutkimuksen pientä potilasmateriaalia. Koronarokotteiden yleistyttyä ja rokotekattavuuden parannuttua vakavat koronainfektiot ja niiden komplikaatiot vähenivät maailmanlaajuisesti, jolloin pandemian kuormitus terveydenhuoltoon väheni merkittävästi. Tämän seurauksena uusia MIS-C- tai koronavirusmyokardiittipotilaita ei ole tullut Tyksiiin hoidettavaksi vuoden 2023 jälkeen.

Ennuste sekä myokardiitti- että MIS-C-potilailla oli tutkimuksessa hyvä. Kontrollikäynnit toteutuivat yksittäistä poikkeusta lukuun ottamatta systemaattisesti, eikä potilaille jäänyt

pitkäaikaishaittoja. Hyvästä ennusteesta ja tapausten merkittävästä vähenemisestä huolimatta lapsia hoitavien klinikoiden on syytä pitää mielessä sekä MIS-C että myokardiitti, sillä hyvän ennusteen edellytyksenä on oireyhtymän tunnistaminen, asianmukainen hoito ja seuranta.

## Lähteet

1. Helle E, Nieminen T, Ojala T, Vapalahti O, Saxen H, Heinonen S. COVID-19-infektioon liittyvä lasten hyperinflammatorinen oireyhtymä. *Duodecim*. 2021;137:25-35.
2. Patel JM. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C). *Curr Allergy Asthma Rep*. 2022;22:53-60. doi: 10.1007/s11882-022-01031-4
3. Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children associated with SARS-CoV-2 and hyperinflammation in pediatric COVID-19: Version 3. *Arthritis Rheumatol*. 2022;74(4):e1-e20. doi: 10.1002/art.42062.
4. Tong T, Yao X, Lin Z, et al. Similarities and differences between MIS-C and KD: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2022;20(1):112. doi: 10.1186/s12969-022-00771-x.
5. Sharma C, Ganigara M, Galeotti C, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children and Kawasaki disease: a critical comparison. *Nat Rev Rheumatol*. 2021;17(12):731-748. doi: 10.1038/s41584-021-00709-9.
6. Sagar S, Liu PP, Cooper LT Jr. Myocarditis. *Lancet*. 2012;379(9817):738-747. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60648-X.
7. Lampejo T, Durkin SM, Bhatt N, Guttman O. Acute myocarditis: aetiology, diagnosis and management. *Clin Med (Lond)*. 2021;21(5):e505-e510. doi: 10.7861/clinmed.2021-0121.
8. Law YM, Lal AK, Chen S, et al. Diagnosis and management of myocarditis in children: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2021;144(6):e123-e135. doi: 10.1161/CIR.0000000000001001.
9. Arola A, Pikkarainen E, Sipilä JO, et al. Occurrence and features of childhood myocarditis: A nationwide study in Finland. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(11):e005306. doi: 10.1161/JAHA.116.005306.

10. Arola A, Ojala T, Lauerma K, et al. Lasten myokardiitti--diagnostinen ja hoidollinen haaste [Myocarditis in children--a diagnostic and therapeutic challenge]. *Duodecim*. 2014;130(4):317-325. Finnish.
11. Arola A, Ojala T. Lasten ja nuorten myokardiitti - mitä uutta? *Suomen lääkirilehti*. 2022;77(42):1763-1766.
12. Fairweather D, Beetler DJ, Di Florio DN,, et al. COVID-19, myocarditis and pericarditis. *Circ Res*. 2023;132(10):1302-1319. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.123.321878.
13. Castiello T, Georgiopoulos G, Finocchiaro G, et al. COVID-19 and myocarditis: a systematic review and overview of current challenges. *Heart Fail Rev*. 2022;27(1):251-261. doi: 10.1007/s10741-021-10087-9.
14. Bailey E, Frishman WH. Mild-to-moderate COVID-19 infection and myocarditis: A review. *Cardiol Rev*. 2023;31(3):173-175. doi: 10.1097/CRD.0000000000000458.
15. Cho JY, Kim KH, Lee N, et al. COVID-19 vaccination-related myocarditis: a Korean nationwide study. *Eur Heart J*. 2023;44(24):2234-2243. doi: 10.1093/eurheartj/ehad339.
16. Das BB, Moskowitz WB, Taylor MB, Palmer A. Myocarditis and pericarditis following mRNA COVID-19 vaccination: What do we know so far? *Children (Basel)*. 2021;8(7):607. doi: 10.3390/children8070607.
17. Patone M, Mei XW, Handunnetthi L, et al. Risk of myocarditis after sequential doses of COVID-19 vaccine and SARS-CoV-2 infection by age and sex. *Circulation*. 2022;146(10):743-754. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059970.
18. Patone M, Mei XW, Handunnetthi L, et al. Risks of myocarditis, pericarditis, and cardiac arrhythmias associated with COVID-19 vaccination or SARS-CoV-2 infection. *Nat Med*. 2022;28(2):410-422. doi: 10.1038/s41591-021-01630-0.
19. Semenzato L, Le Vu S, Botton J, et al. Long-term prognosis of patients with myocarditis attributed to COVID-19 mRNA vaccination, SARS-CoV-2 infection, or conventional etiologies. *JAMA*. 2024;332(16):1367-1377. doi: 10.1001/jama.2024.16380.
20. Mahmoud S, El-Kalliny M, Kotby A, et al. Treatment of MIS-C in Children and adolescents. *Curr Pediatr Rep*. 2022;10(1):1-10. doi: 10.1007/s40124-021-00259-4.
21. Sütçü M, Kara EM, Yıldız F, et al. MIS-C treatment: Is glucocorticoid monotherapy enough for mild cases? *Am J Emerg Med*. 2024;83:95-100. doi: 10.1016/j.ajem.2024.06.030.

22. Son MBF, Murray N, Friedman K, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children - initial therapy and outcomes. *N Engl J Med*. 2021;385(1):23-34. doi: 10.1056/NEJMoa2102605.
23. Sharathkumar AA, Faustino EVS, Takemoto CM. How we approach thrombosis risk in children with COVID-19 infection and MIS-C. *Pediatr Blood Cancer*. 2021;68(7):e29049. doi: 10.1002/pbc.29049.
24. 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;42(7):1635-1639. doi: 10.1007/s00246-021-02651-9.