



Manifestasi Klinis dan Diagnosis *COVID-19* Multisystem Inflammatory Syndrome pada Anak

Hernita Perliyani

Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti, Jakarta, Indonesia

ABSTRAK

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) merupakan penyakit yang disebabkan oleh SARS-CoV-2. Di penghujung tahun 2020 telah ada 79 juta kasus terkonfirmasi COVID-19 di dunia. Kasus anak dengan COVID-19 sedikit dilaporkan, gambaran klinisnya umumnya lebih ringan dibandingkan dewasa. Namun, beberapa laporan dari Eropa dan Amerika Utara menggambarkan kelompok anak-anak dan remaja masuk ke ruang perawatan intensif dengan kondisi sindrom inflamasi multisistem atau COVID-19 *multisystem inflammatory syndrome* (CMIS) yang mirip Penyakit Kawasaki dan sindrom syok toksik.

Kata kunci: COVID-19, pediatrik, SARS-CoV-2, sindrom inflamasi.

ABSTRACT

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) is a disease caused by SARS-CoV-2. At the end of 2020 there have been 79 million confirmed COVID-19 cases in the world. Few COVID-19 cases in children were reported, generally with milder manifestation than in adults. However, recently there have been several reports from Europe and North America describing groups of children and adolescents admitted to the intensive care with COVID-19 multisystem inflammatory syndrome (CMIS) with similar symptoms as Kawasaki disease and toxic shock syndrome. **Hernita Perliyani.** **Clinical Manifestations and Diagnosis of COVID-19 Multisystem Inflammatory Syndrome in Children**

Keywords: COVID-19, inflammatory syndrome, pediatric, SARS-CoV-2.

PENDAHULUAN

Sejak November 2019 telah dilaporkan beberapa kasus pneumonia berat di Wuhan, Cina dan pada 31 Desember 2019 ditemukan peningkatan kasus di beberapa provinsi Cina yang menyebar ke negara-negara lain di dunia. Pandemi *Coronavirus Disease* (COVID-19) pertama kali ditetapkan oleh *World Health Organization* (WHO) pada tanggal 11 Maret 2020.²⁰ *World Health Organization* (WHO) melaporkan sampai dengan 28 Desember 2020 terdapat lebih dari 79 juta kasus konfirmasi COVID-19 dan lebih dari 1.757.947 kematian di dunia.¹⁹ COVID-19 menyebar melalui saluran pernapasan yaitu secara *droplet*, kontak langsung dengan benda terkontaminasi virus, dan kontak dengan hewan berisiko menularkan COVID-19.²¹ Gejala COVID-19 *multisystem inflammatory syndrome* (CMIS) muncul beberapa minggu setelah terinfeksi SARS-CoV-2, dengan berbagai tipe, semua merupakan manifestasi reaksi imunologi dan inflamasi.¹ CMIS dapat menyebabkan syok dan kegagalan organ

multipel sehingga membutuhkan ruang rawat intensif.^{1,3}

COVID-19

Penyebab COVID-19 merupakan virus RNA dengan ukuran partikel 60-140 nm; termasuk *betacoronavirus* dengan subgenus sama dengan virus Corona yang menyebabkan *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS) pada tahun 2002-2004.⁴ Morfologi virus berbentuk bola dengan beberapa pleomorfisme. Partikel virus memiliki *protein spike* cukup khas, yaitu sekitar 9-12 nm, yang membuat virus memiliki bentuk seperti korona matahari. Virulensi virus berhubungan dengan protein struktural dan protein non-struktural.²¹⁻²²

CMIS

DEFINISI

COVID-19 *multisystem inflammatory syndrome* (CMIS) adalah komplikasi sindrom klinis serius pada anak dengan infeksi COVID-19.² Anak terinfeksi COVID-19 memiliki gejala ringan, tetapi dapat berkembang menjadi CMIS;

beberapa organ dan jaringan seperti jantung, paru, pembuluh darah, ginjal, gastrointestinal, otak, kulit, dan mata mengalami inflamasi berat. Tanda dan gejala tergantung organ yang terkena.^{1,3-6}

EPIDEMIOLOGI

Pada awalnya kasus dicurigai CMIS mulai ditemukan di Eropa dan Amerika Serikat pada bulan April 2020.¹ Di setiap wilayah tersebut mulai timbul kasus CMIS sejak 1 bulan atau lebih setelah puncak kasus COVID-19. Pada bulan Mei 2020 beberapa kasus CMIS mulai dilaporkan dan kejadian mirip penyakit Kawasaki dijumpai lebih banyak setelah infeksi SARS-CoV-2.¹ Prevalensi penyakit Kawasaki paling banyak dilaporkan di Jepang, Cina, dan negara Asia lainnya,² namun kasus CMIS di Asia belum dilaporkan meskipun angka kejadian COVID-19 masih sangat tinggi.

PATOFISIOLOGI

Meskipun kasus COVID-19 pada anak ringan dan jarang, namun selama pandemi masih

Alamat Korespondensi email: ferily.naytha89@gmail.com



berlangsung terdapat laporan klinis kasus anak yang mengalami gejala mirip penyakit Kawasaki dan sindrom syok toksik yang membutuhkan penanganan segera.^{1,3,6-7,10} Kasus yang sama juga dilaporkan oleh beberapa negara dengan nama CMIS dengan infeksi COVID-19.¹

Beberapa hipotesis menyebutkan bahwa fenomena ini terjadi karena adanya perbedaan ekspresi reseptor *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE2), sistem imun (respons imun *innate* yang lebih baik, respons pro-inflamasi lebih rendah dengan produksi sitokin sedikit pada anak dibandingkan dewasa), prevalensi komorbiditas yang lebih rendah, paparan yang sedikit terhadap patogen pada fase awal pandemi.¹

Patofisiologi CMIS belum diketahui pasti, diduga oleh konsekuensi proses inflamasi pasca-infeksi yang bekerja sebagai pemicu lambat CMIS.^{1,2} Jika virus masuk ke dalam sel, mekanisme pertahanan pertama melawan infeksi harus cepat dan terkoordinasi baik. Virus masuk melewati membran mukosa terutama mukosa nasal dan laring yang kemudian masuk ke traktus respiratorius. Lalu virus akan menyerang organ target yang mengekspresikan *Angiotensin Converting Enzyme 2* (ACE2) seperti paru, jantung, renal, dan gastrointestinal.^{1,4,6} Protein S pada SARS-CoV-2 membantu virus masuk ke dalam sel target dan tergantung pada kemampuan virus untuk berikatan dengan ACE2.²¹⁻²³

Namun, jika mekanisme ini tidak diatur dan berlebihan, terjadi respons hiperinflamasi. Sitokin memainkan peranan penting dalam merangsang sistem imunitas dan imunopatologi selama infeksi yang berlebihan dan dapat menyebabkan sindrom klinis yang dikenal sebagai *Cytokine Storm*. *Cytokine Storm* merupakan respons hiperinflamasi yang disebabkan oleh SARS-CoV-2 dan sebagai penyebab utama kematian pasien terinfeksi COVID-19.^{1,21-23} Infeksi SARS-CoV-2 menyebabkan penurunan produksi sitokin oleh sistem imun *innate* karena blokade oleh protein non-struktural virus. Selanjutnya hal ini menyebabkan peningkatan kemokin dan sitokin proinflamasi (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, MCP-1, CCL2, CCL5, dan Interferon γ) melalui aktivasi makrofag dan limfosit.^{1,21,23}

Kemunculan sitokin terutama IL-6 merupakan

faktor ekspresi jaringan yang memicu aktivasi koagulasi dan kaskade komplemen dan pelepasan inflamasi kinin. Selain itu, produksi berlebihan IL-6, IL-10, dan TNF berkorelasi dengan total jumlah limfosit memengaruhi imunitas alamiah dan adaptif. Keluarnya mediator inflamasi secara masif dengan aktivasi sistem imun yang agresif dikenal sebagai *cytokine storm*. Kondisi ini terjadi pada beberapa keadaan dengan mekanisme patogen sama tetapi memiliki faktor pemicu berbeda. Neutrofil, protagonis utama *cytokine storm* mengeluarkan ferritin yang menggambarkan ciri utamabeberapa sindrom inflamasi.^{1,4,24} Pada beberapa penelitian ferritin yang meningkat dinilai sebagai prediksi peningkatan risiko kematian pasien *non-survivor* COVID-19.²⁴ Ferritin memiliki efek immunosupresif dan menghambat diferensiasi sel mieloid, limfosit T dan limfosit B yang memperburuk respons inang. Hiperinflamasi bisa didapati pada beberapa penyakit dengan etiologi berbeda seperti sindrom aktivasi makrofag, limfohistiositosis (HLH), sepsis, sindrom inflamasi multisistem, syok toksik stafilokokus, dan kasus berat COVID-19 yang menunjukkan proses inflamasi yang sama pada beberapa etiologi ini.¹

Hubungan antara COVID-19 dan *multisystem inflammatory syndrome* penyakit Kawasaki telah diteliti.^{1,4,6-12,14-18} Penyakit Kawasaki merupakan vaskulitis sistemik pada anak dan salah satu pencetusnya penyakit jantung bawaan pada anak. Penyakit Kawasaki dapat dicetuskan oleh respons terhadap agen infeksi

yang diturunkan secara genetik.¹⁰

KLASIFIKASI

Sindrom inflamasi multisistem pada COVID-19 dapat diklasifikasikan dengan menghitung skor vasoaktif-inotropik (*Vasoactive-Inotropic Score, VIS*):²

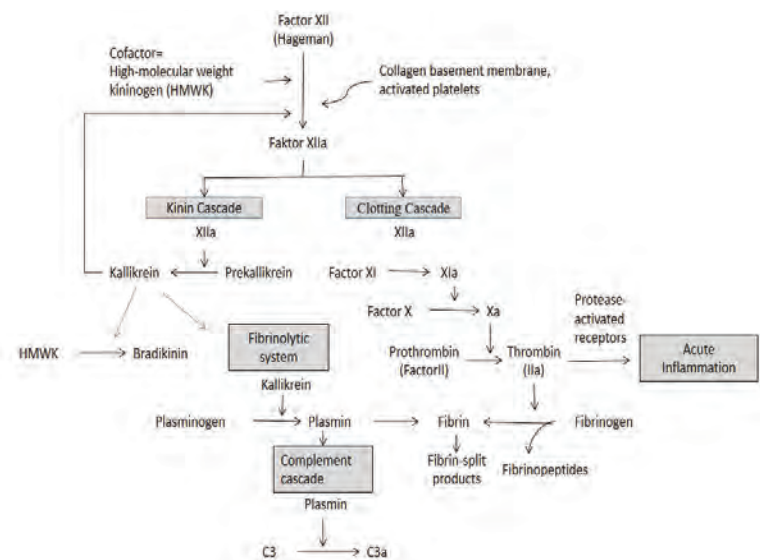
$$VIS = \text{dopamine dose } (\mu\text{g/kg/mnt}) + \text{dobutamine dose } (\mu\text{g/kg/mnt}) + 100 \times \text{epinephrine dose } (\mu\text{g/kg/mnt}) + 10 \times \text{millrinone dose } (\mu\text{g/kg/mnt}) + 10.000 \times \text{vasopressin dose } (\mu\text{g/kg/mnt}) + 100 \times \text{norepinephrine dose } (\mu\text{g/kg/mnt}).$$

Berdasarkan skor VIS, klasifikasi CMIS dapat dibagi menjadi:

1. Ringan: tidak membutuhkan terapi agen vasoaktif, tidak membutuhkan alat bantu napas atau minimal, cedera organ minimal.
2. Sedang: VIS ≤ 10 , kebutuhan oksigen tambahan signifikan, cedera organ ringan atau terisolasi.
3. Berat: VIS ≥ 10 , membutuhkan ventilasi non-invasif atau invasif, cedera organ sedang atau berat, cedera disfungsi ventrikel sedang sampai berat.

MANIFESTASI KLINIS

Penelitian infeksi SARS-Cov-2 pada anak masih terbatas.^{1,4,6-7} Gambaran klinisnya sangat sedikit dibandingkan dewasa; paling banyak adalah infeksi saluran pernapasan atas dan



Bagan. Hubungan antara 4 mediator plasma yang dicetuskan oleh aktivasi faktor XII¹



Tabel. Beberapa definisi kasus CMIS anak^{1,5,8}

Organisasi	WHO	Royal College of Pediatrics and Child Health	US Centers for Disease Control and Prevention
Usia	0-19 tahun	Anak- anak (Usia tidak spesifik)	<21 tahun
Inflamasi	Demam dan peningkatan <i>marker</i> inflamasi \geq 3 hari	Demam dan peningkatan <i>marker</i> inflamasi	Demam dan peningkatan <i>marker</i> inflamasi
Sifat Klinis	Dua dari berikut: Ruam atau konjungtivitis non-purulen bilateral atau tanda inflamasi mukokutaneus (mulut, tangan atau kaki) Hipotensi atau syok Klinis disfungsi miokardial, perikarditis, valvulitis, atau abnormalitas koroner (termasuk ekokardiogram atau peningkatan troponin atau <i>N-terminal pro B-type natriuretic peptide</i>) Bukti adanya koagulopati (Peningkatan <i>prothrombin time</i> , <i>partial tromboplastin time</i> , dan <i>D-dimers</i>) dan Gangguan gastrointestinal akut (diare, muntah atau nyeri perut)	Satu atau lebih disfungsi organ (Respirasi, Gastrointestinal, Renal, Neurologi, dll)	Klinis penyakit berat yang membutuhkan perawatan dan keterkaitan multisistem organ (Kardiopulmoner, renal, hematologi, gastrointestinal, dermatologi, atau neurologi)
Eksklusi	Mikroba lain penyebab inflamasi	Mikroba lain penyebab inflamasi	Diagnosis alternatif lain.
SARS-CoV-2 Status	Positif RT-PCR, antigen atau serologi, atau kontak dengan pasien terkonfirmasi COVID-19	RT-PCR positif atau negatif	Positif RT-PCR, serologi atau antigen atau kontak dengan pasien COVID-19 sejak 4 minggu sebelum onset gejala

pneumonia ringan dengan beberapa laporan gastrointestinal.¹⁴⁻¹⁶ Namun, akhir-akhir ini dilaporkan manifestasi klinis akut dan berat pada anak dengan kejadian syok kardiogenik dan kebutuhan perawatan intensif.¹ Pada April 2020 pemerintah Inggris mengeluarkan kewaspadaan tentang meningkatnya jumlah pasien anak dengan manifestasi klinis sindrom syok toksik, tanda dan gejala mirip penyakit Kawasaki, perubahan hemodinamik dan manifestasi gastrointestinal.¹⁶⁻¹⁸ Kejadian syok kardiogenik dengan bantuan ventilasi dan obat vasoaktif, dan hasil tes inflamasi meningkat tanpa bukti keterlibatan sistem respirasi didahului demam tinggi, ruam pada kulit, sakit perut, dan diare.^{1,2} Menurut *Pediatric Guidelines for COVID-19 Multi-system*

Inflammatory Syndrome, secara umum klinis pasien sesuai dengan sistem organ yang terkena.^{2,9}

1. Sistem Inflamasi: demam, mialgia, takikardia, hipotensi, hipoperfusi/hiperperfusi, limfadenopati.
2. Sistem Kardiopulmonal: distres napas, nyeri dada.
3. Sistem Neurologis: nyeri kepala, perubahan status mental, meningismus, defisit lokal, kejang
4. Mukokutaneus: ruam retikuler, morbiliformis, purpura, bibir bengkak, *strawberry tongue*, edema, konjungtivitis, erosi
5. Gastrointestinal: mual/muntah, diare, nyeri perut

DIAGNOSIS

Terminologi dan definisi kasus COVID-19 dengan CMIS berbeda pada beberapa negara. WHO sudah membuat *form* data klinis dan formulir pelaporan kasus khusus baik presentasi klinis, keparahan penyakit, maupun epidemiologinya. Berikut ringkasan panduan diagnostik dari berbagai organisasi (Tabel).^{1,5-8}

RINGKASAN

Anak dengan CMIS dapat mengeluhkan gejala demam persisten, gastrointestinal, disfungsi jantung, dan gejala menyerupai penyakit Kawasaki. Mekanisme CMIS pada anak serta faktor risikonya belum diketahui pasti. Bukti menunjukkan bahwa kekebalan dimediasi SARS-CoV-2 sebagai pemicunya.

DAFTAR PUSTAKA

1. Junior HS, Sakano TMS, Rodrigues RM, Eisenkraft AP, Carvalho VE, Schwartsman C, et al. Multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 from the pediatric emergency physician's. *J Pediatr*2020;915:1-20.
2. Pasaribu A, Lubis IND, Pasaribu S. COVID-19 dengan sindrom multisistem inflamasi. In :Hadinegoro SRS, Alam A,eds.COVID-19 pada anak dari perspektif infeksi. 1st ed.Jakarta: Badan Penerbit IDAI;2020.
3. Zou H, Lu J, Liu J, Wong JH, Cheng S, L Q,et al.Characteristics of pediatric multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19: a meta-analysis and insights into pathogenesis. *Internat J Infectious Dis.*2020;102:319-326.
4. Husada D. Multisystem inflammatory syndrome in children: Literature review. *J Widya Medika.* 2020;6: 136-164.
5. World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescent temporally related with COVID-19. Scientific brief 15 May 2020. Available at <https://www.who.int/newsroom/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-inchildren-and-adolescents-with-covid-19>.
6. Jiang L, Tang K, Levin M, Irfan O, Morris SK, Wilson K, et al. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents.*Lancet Infect Dis.* 2020;DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30651-4
7. Levin M. Childhood Multisystem Inflammatory System- A New Challenge in the pandemic. *N Engl J Med.*2020;DOI:10.1056/NEJMe2023158
8. CDC. Reporting Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). Scientific brief 2020. Available at <https://cdc.gov/mis-c/hcp/index.html>.
9. 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 observational cohort study. *Lancet* 2020; [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31103-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31103-X).
10. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicenter of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet*2020; 395: 1771-78.
11. 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; <https://doi.org/10-1001/jama.2020.10369>.



12. Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr.* 2020; 109: 1088–95.
13. Onouchi Y. The genetics of Kawasaki disease. *Int J Rheum Dis* 2018;21:26-30.
14. Abrams JY, Godfred-Cato SE, Oster ME, Chow EJ, Koumans EH, Bryant B, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with SARS-CoV-2: a systematic review. *J Pediatr.*2020; <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.08.003>
15. Ahmed M, Advani S, Moreira A, Zoretic S, Martinez J, Chorath K, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review. *Eclinical Med.* 2020; DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100527>.
16. Ludvigsson JF, Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and better prognosis than adults. *Acta Paediatrica.* 2020; 109:1088-195.
17. Feldstein LR, Rose EB , Horwitz SM, Collin JP, Newhams MM, Son MBF, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome un U.S Children and Adolescents. *N Engl J Med.* 2020; DOI: 10.1056/NEJMoa202168
18. Brook I. Multisystem Inflammatory Syndrome related to COVID-19 in children. *Int J Clin Pediatr.* 2020; 9:65-66.
19. World Health Organization. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. [Internet]. 28 December 2020 [cited 2020 December 28]. Available from https://covid19.who.int/?gclid=Cj0KCQiA3Y-ABhCnARIsAKYDH7vKxPTTM7KotGVCNAnfsTv-x7UAJaivsNLfmAosOaQJ1xt0TKdAE_saAo_XEALw_wcB
20. World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020 [Internet]. 28 December 2020 [cited 2020 March 11]. Available from <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
21. Yesudhas D, Srivastava, Gromiha MM. Covid-19 outbreak: history, mechanism, transmission, structural studies and therapeutics. *J Infect Dis.* 2020; DOI: 10.1007/s15010-020-01516-2
22. Clark LK, Green TJ, Petit CM. Structure of non structural protein 1 from SARS-CoV-2. 2020; DOI: 10.1128/JVI.02019-20
23. Susilo A, Rumende CM, Pitoyo CW, Santoso WD, Yulianti M, Herikurniawan, et al. Coronavirus Disease 2019: Review of Current Literatures. 2020;7(1):45-67.
24. Edeas M, Saleh J, Peyssonnaux C. Iron: Innocent bystander or vicious culprit in COVID-19 pathogenesis. *Internat J Infect Dis.* 2020; DOI: 10.1016/j.ijid.2020.05.110