

## **Tinjauan Sindrom Inflamasi Multisistem pasca COVID-19 pada Anak**

**Yogi Prawira,<sup>\*,\*\*</sup> Nicodemus<sup>\*\*</sup>**

*\*Departemen Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta*

*\*\*Pediatric Intensive Care Unit, Rumah Sakit Mayapada Jakarta Selatan*

### **Abstrak**

*Infeksi Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) yang menyebabkan pandemi coronavirus disease of 2019 (COVID-19) pertama kali dilaporkan pada bulan Desember 2019. Sejak saat itu, berbagai negara mulai melaporkan adanya populasi anak yang dirawat dengan klinis demam persisten, renjatan kardiovaskuler, dan manifestasi hiperinflamasi multisistem pasca infeksi SARS-CoV-2 yang menyerupai sindrom renjatan toksik atau pun penyakit Kawasaki. Terminologi yang digunakan oleh Royal College of Paediatrics and Child Health (RCPCH) untuk kondisi klinis tersebut yaitu Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporarily Associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS), yang selanjutnya lebih dikenal sebagai Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) sesuai Centers for Disease Control (CDC) dan World Health Organization (WHO). Spektrum klinis, derajat berat, dan gejala MIS-C sangat beragam dengan gejala yang paling sering dilaporkan adalah demam persisten (97-100% pasien), bersamaan dengan manifestasi klinis pada sistem gastrointestinal (70% pasien), kardiovaskular, dan atau dermatologis. Hingga saat ini, patogenesis yang mendasari terjadinya MIS-C belum diketahui secara pasti. Tatalaksana kasus MIS-C memerlukan kolaborasi multidisiplin ilmu. Konsensus maupun pedoman baku untuk tata laksana MIS-C belum disepakati para ahli, namun secara umum terapi awal meliputi pemberian imunoglobulin intravena (IVIG) dan kortikosteroid.*

**Kata Kunci:** *multisystem inflammatory syndrome in children, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, coronavirus 2019*

### Overview of Post-COVID-19 Multisystem Inflammatory Syndrome in Children

Yogi Prawira,<sup>\*\*\*</sup> Nicodemus<sup>\*\*</sup>

<sup>\*</sup>Child Health Department, Faculty of Medicine Universitas Indonesia/  
Dr.Cipto Mangunkusumo General National Hospital, Jakarta  
<sup>\*\*</sup>Pediatric Intensive Care Unit, Mayapada Hospital Jakarta Selatan, Jakarta

#### Abstract

Coronavirus disease (COVID-19) caused by infection of severe respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) was first detected in December 2019. Since then, many countries have started reporting a series of cases in children post COVID-19 infection, with various clinical manifestations, i.e: persistent fever, cardiovascular shock, and hyperinflammation similar with Kawasaki disease and/or toxic shock syndrome. The terminology Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporarily Associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) was given by the Royal College of Paediatrics and Child Health (RCPH), hence commonly known as Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) as named by the Centers for Disease Control (CDC) and the World Health Organization (WHO). Multisystem Inflammatory Syndrome in Children has a very wide spectrum of clinical signs and symptoms, with the most common symptoms reported is persistent fever, along with gastrointestinal, cardiovascular and dermatological symptoms. Fever is reported in 97-100% of patients. Gastrointestinal symptoms are the second most common symptom occurring in 70% of patients. Until now, the pathogenesis underlying the occurrence of MIS-C is still unknown. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children case management requires multidisciplinary knowledge. Consensus or standard guideline for the management of MIS-C is a work in progress, but in general, the initial management includes intravenous immunoglobulin (IVIg) and corticosteroids.

**Keywords:** multisystem inflammatory syndrome in children, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, coronavirus 2019

#### Pendahuluan

Pada bulan Desember 2019, infeksi *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2) yang menyebabkan pandemi *Coronavirus 2019* (COVID-19) dideteksi pertama kali di Wuhan, Provinsi Hubei, Cina. Data *World Health Organization* (WHO) menunjukkan bahwa sejak 30 Desember 2019 hingga 21 Februari 2022, COVID-19 telah menyebar ke 184 negara dan mengakibatkan lebih dari 200 juta orang terinfeksi, dengan 2,3 juta di antaranya mengalami kematian. Proporsi anak usia 0-18 tahun yang terinfeksi lebih kecil dibandingkan dewasa dengan sebagian besar kasus menunjukkan gejala ringan, namun laporan terakhir menyebutkan bahwa lebih dari 30 juta anak terdampak, dengan lebih dari 5.000 kematian di seluruh dunia. Kasus COVID-19 pada anak pertama kali ditemukan pada kluster keluar-

ga di Shenzhen, Cina pada 20 Januari 2020. Seorang anak laki-laki berusia 10 tahun dengan hasil PCR SARS-CoV-2 positif, dilaporkan memiliki riwayat perjalanan dari Wuhan dengan klinis dan tanda vital stabil, namun ditemukan gambaran *ground glass opacity* pada CT-scan.<sup>1</sup> Data dari beberapa negara di Asia, Eropa, dan Amerika Utara, menunjukkan persentase anak dan remaja dengan kasus COVID-19 terkonfirmasi sebesar 2,1-7,8%.<sup>2-5</sup>

Suatu sindrom yang belum pernah ditemui sebelumnya mulai muncul pada anak dan dikaitkan dengan riwayat infeksi lampau COVID-19. Pada bulan April 2020, United Kingdom pertama kali melaporkan sebuah kluster anak-anak dengan klinis demam, renjatan kardiovaskuler, dan hiperinflamasi yang menyerupai penyakit Kawasaki maupun sindrom renjatan toksik.<sup>6</sup> Kumpulan gejala ini dinamai *Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporarily Associated with SARS-*

CoV-2 (PIMS-TS) oleh *Royal College of Paediatrics and Child Health (RCPCH)*<sup>7</sup> dan selanjutnya diberi terminologi *Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C)* oleh CDC dan WHO.<sup>8,9</sup>

## Definisi dan Diagnosis MIS-C

Beberapa kriteria berbeda dikembangkan untuk menggambarkan spektrum sindrom pasca COVID pada anak. Kriteria diagnosis PIMS-TS berdasarkan RCPCH adalah sebagai berikut:<sup>7,10</sup>

1. Usia pasien <18 tahun dengan gejala demam persisten disertai peningkatan penanda inflamasi (peningkatan *C-Reactive Protein/CRP* dan neutrofil, atau limfopenia) disertai satu atau lebih disfungsi organ (renjatan, gangguan jantung, respirasi, ginjal, gastrointestinal, neurologis).
2. Kemungkinan etiologi lain harus disingkirkan, antara lain sepsis bakterial, *Staphylococcal/Streptococcal shock syndrome*, dan miokarditis terkait infeksi virus. Tata laksana sesuai klinis harus segera dikerjakan tanpa menunggu hasil pemeriksaan.
3. Hasil swab PCR SARS-CoV-2 bisa positif atau pun negatif.

Secara umum, definisi kasus MIS-C meliputi usia anak, demam persisten, disfungsi multiorgan, peningkatan penanda inflamasi, tidak ada bukti penyebab atau etiologi lain, dan riwayat infeksi ataupun paparan kontak dengan SARS-CoV-2. Definisi kasus MIS-C menurut CDC dan atau WHO mensyaratkan riwayat infeksi SARS-CoV-2 ataupun paparan kontak, sementara RCPCH tidak mensyaratkan hal tersebut. Perbedaan durasi demam menurut CDC demam menetap jika lebih dari 24 jam, sementara dalam kriteria WHO definisi demam persisten jika lebih dari 3 hari.

## Epidemiologi

Prevalensi kasus MIS-C di seluruh dunia masih belum diketahui pasti. Data dari literatur menyebutkan bahwa kisaran usia pasien anak dengan MIS-C antara 7 bulan sampai dengan 20 tahun, dengan median usia 7-10 tahun.<sup>12</sup> Studi di Eropa menyebutkan bahwa anak dengan ras Afrika/Afro-Karibia memiliki prevalensi tertinggi, mencapai 38-62%,<sup>13</sup> sementara studi di Amerika menunjukkan anak ras Afrika-Amerika dan Hispanik mempunyai prevalensi lebih tinggi dibandingkan ras lain dengan kisaran 18-40% dan 24-45%.<sup>14</sup>

Sebagian pasien MIS-C memiliki gejala yang mirip dengan penyakit Kawasaki namun dengan distribusi usia, ras, dan jenis kelamin berbeda.

Penyakit Kawasaki cenderung menyerang usia bayi dan anak kurang dari 5 tahun (sekitar 80% kurang dari 5 tahun dan 50% kurang dari 2 tahun), sedangkan MIS-C menyerang usia 7 bulan–20 tahun dengan median 8,6 tahun (7-10 tahun).<sup>12</sup> Penyakit Kawasaki 1,5 kali lebih sering pada laki-laki dibanding perempuan, sedangkan MIS-C hampir sama sering antara kedua jenis kelamin. Insidens penyakit Kawasaki paling tinggi di negara-negara Asia Timur termasuk Jepang, Korea, Cina, dan Taiwan dibandingkan di Eropa-Amerika sedangkan MIS-C lebih sering dilaporkan di Eropa dan Amerika, dibandingkan negara-negara di Asia. Data epidemiologis menyebutkan prevalensi ras yang terkena MIS-C meliputi Latin (40,5%), Afrika (33,1-73,9%), Kaukasia (13,2-29%), dan Asia (2,8-10%).<sup>15</sup>

## Patogenesis

Hingga saat ini patogenesis yang mendasari terjadinya MIS-C belum diketahui pasti. Pasien MIS-C menunjukkan peningkatan penanda inflamasi yang signifikan baik pada pasien dengan atau tanpa renjatan, dengan atau tanpa kelainan fungsi jantung, sehingga perlu disingkirkan diagnosis banding yaitu sindrom renjatan toksik, penyakit Kawasaki, dan sindrom aktivasi makrofag. Sindrom ini bisa dimasukkan ke dalam kelompok spektrum sindrom respon inflamasi sistemik. Sebagian besar kasus MIS-C menunjukkan manifestasi klinis dan laboratorium yang mirip dengan penyakit Kawasaki, sehingga mungkin saja patogenesis MIS-C dan penyakit Kawasaki serupa.

Patogenesis penyakit Kawasaki didasari oleh teori abnormalitas dan disregulasi reaksi imun. Patogen (bakteri, virus, atau jamur), toksin, atau faktor lingkungan lain menjadi pemicu abnormalitas dan disregulasi reaksi imun pada anak yang rentan sehingga mengakibatkan pelepasan sejumlah sitokin inflamasi dan terjadinya autoinflamasi maupun autoimunitas.

### a) Genetik

Morbiditas dan mortalitas COVID-19 secara umum berhubungan dengan usia dan komorbid pasien. Kejadian penyakit Kawasaki lebih tinggi pada populasi negara-negara Asia Timur, sedangkan ka-

Tabel 1. Kriteria Kasus Definitif Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C)<sup>11</sup>

Kriteria	World Health Organization	Centers for Diseases	Royal College of Paediatrics and Child Health	Korea Disease Control Agency
<b>Usia</b>	0-19 tahun	< 21 tahun	anak	< 19 tahun
<b>Demam</b>				
Durasi	> 3 hari	> 24 jam	-	≥ 24 jam
Suhu	≥ 38°C	> 38,0°C	> 38,5°C	> 38,0°C
<b>Gejala/difungsi organ</b>	≥ 2 organ	> 2 organ	≥ 1 organ	≥ 2 organ
Renjatan/Hipotensi	+	-	+	+
Jantung	+	+	+	+
	(disfungsi miokardium, perikarditis, valvulitis, kelainan EKG, peningkatan enzim jantung troponin I/NT-pro-BNP)			
Gastrointestinal	+	+	+	+
	(Diare, muntah, nyeri perut)			
Pernapasan	-	+	+	-
Ginjal	-	+	+	-
Neurologi	-	+	+	+
Hematologis	+	+	+	+
Dermatologis	+	+	-	+
	(ruam, inflamasi mukokutaneus)			
Mata	+	-	-	-
	(konjungtivitis non purulen bilateral)			
<b>Laboratorium</b>				
Peningkatan penanda inflamasi (LED, CRP, ferritin, atau prokalsitonin)	+	+	+	+
Bukti koagulopati (PT, aPTT, atau D-dimer)	+	+	-	-
Peningkatan fibrinogen, atau Asam laktat dehidrogenase (LDH), atau interleukin 6 (IL-6)	-	+	-	+
<b>Tidak ada mikroba penyebab infeksi lainnya</b>	+	+	+	+
<b>Bukti infeksi/pernah terinfeksi COVID-19 (RT-PCR, tes antigen, atau serologi antibodi positif)</b>	+	+	+/-	+
<b>Riwayat kontak dengan pasien COVID-19</b>	+	+	-	+
		(Dalam 4 minggu sebelum timbul gejala)		(Dalam 4 minggu sebelum timbulnya penyakit)

sus MIS-C lebih sering ditemukan pada anak-anak etnis Afrika atau Latin. Hal ini menunjukkan kerentanan genetik mungkin berperan dalam patogenesis MIS-C.<sup>11,17</sup>

Beberapa varian gen yang rentan seperti ITPKC, CASP3, CD40, BLK,

FCGR2A dianggap rentan terhadap penyakit Kawasaki, sementara gen TLR2, FCN2, MASP2, MBL2, MIF, FCGR2A rentan terhadap demam rematik. Karena MIS-C, penyakit Kawasaki, dan demam rematik serta ARF didasari oleh disregulasi dan

abnormalitas respon imun, maka mungkin saja varian gen-gen tersebut juga menjadi faktor risiko kerentanan seorang anak mengalami MIS-C.<sup>17</sup>

**b) Respon hiperinflamasi**

Penelitian Gruber et al<sup>18</sup> menunjukkan peningkatan pelepasan sitokin pro-inflamasi IL-6, IL-18, dan IL-17A serta kemokin CCL19, CXCL10, dan CDCP1 pada pasien MIS-C. Sitokin dan kemokin tersebut meregulasi modulasi dari natural killer (NK) dan limfosit T. Penelitian Diorio et al<sup>19</sup> mendukung adanya peningkatan sitokin IL-6, IL-8, IL-10, dan TNF- $\alpha$  pada pasien MIS-C. Riolanno-Cruz et al<sup>20</sup> menyebutkan adanya peningkatan IL-6 dan IL-8 pada pasien MIS-C, sementara studi oleh Lee et al<sup>21</sup> menunjukkan adanya peningkatan IL-6 dan IL-10. Penanda inflamasi IL-6 dan IL-1 berguna untuk diagnosis dan menilai aktivitas penyakit.

TSPAN13, dan SH3BP1), dan reseptor sel imun (CD244, IL-1A, IFNGR2, IL-6R, dan LAMP1).<sup>22</sup> Semua penjelasan di atas mengarahkan pada kemungkinan peran autoantibodi atau kompleks imun dalam patogenesis MIS-C.

Hipotesis yang berkembang menyebutkan bahwa mekanisme proses inflamasi pada MIS-C mungkin diperantarai oleh antibodi atau sel T. Antibodi yang terbentuk dapat memperburuk derajat keparahan penyakit dengan cara meningkatkan penetrasi virus memasuki sel. Mekanisme lainnya meliputi kerusakan sel yang diperantarai antibodi atau sel T yang mencetuskan proses inflamasi. Antibodi atau sel T menyerang sel yang mengekspresikan antigen virus atau menyerang antigen pejamu (*host*) yang menyerupai antigen virus (*viral mimicry of the host*) sehingga menimbulkan reaksi silang. Proses inflamasi awal bersifat lokal, yang diikuti pelepasan sitokin-sitokin proinflamasi seperti Interleukin-6 (IL-6), Interleukin-8 (IL-8), *Tumor necrosis factor*

**Tabel 2. Epidemiologi MIS-C<sup>11,16</sup>**

Negara	Jumlah Pasien	Median usia (kisaran dalam tahun)	Kematian
Amerika Serikat	438 (laki-laki, 250)	8,3 (0 - 20)	7
Inggris	128 (laki-laki, 75)	10 (4 - 17)	3
Perancis	202 (laki-laki, 100)	9 (2 - 16)	1
Italy	12 (laki-laki, 8)	7,5 (2,9 - 16)	0
Spanyol	30 (laki-laki, 18)	7,6	1
Swiss	3 (laki-laki, 1)	10 (10 - 12)	0
Jerman	1 (laki-laki, 11)	5	1
Amerika Latin	95	tidak ada data	tidak ada data
Korea Selatan	3 (laki-laki, 2)	12 (11 - 14)	0
India	23 (laki-laki, 11)	7,2	1
Pakistan	8 (laki-laki, 5)	5 (1 - 16)	2
Iran	45 (laki-laki, 24)	7 (0,83 - 17)	5
Indonesia <sup>16</sup>	13 (laki-laki, 9)	7,5 (0,33 - 17,75)	2

Gruber et al<sup>17</sup> melaporkan adanya autoantibodi terhadap endotel, gastrointestinal, dan sel imun pasien MIS-C. Antibodi terhadap SARS-CoV-2 diduga memperberat MIS-C melalui perlekatan antibodi dari virus atau dengan memicu respon inflamasi host melalui pembentukan kompleks imun maupun aktivasi sel imun yang langsung menyerang jaringan dan organ host. Antibodi autoreaktif pada pasien MIS-C menyerang antigen organ penting seperti endotel jantung (P2RX, ECE1 dan MMP14), sistem gastrointestinal (MUC15,

(TNF), *monocyte chemoattractant protein* (MCP-1), *macrophage inflammatory protein* (MIP) secara luas dan berlebihan sehingga menimbulkan gejala-gejala sistemik MIS-C (demam, peningkatan penanda inflamasi, syok, manifestasi mirip penyakit Kawasaki, dan gangguan multi-organ).<sup>23</sup> Hipotesis di atas lebih mungkin sebagai mekanisme yang mendasari terjadinya inflamasi pada MIS-C, karena faktanya lebih banyak kasus yang tidak mendeteksi adanya virus hidup pada pasien MIS-C.

### Manifestasi Klinis dan Diagnosis

MIS-C memiliki spektrum klinis dan gejala yang bervariasi, dengan gejala yang paling sering yaitu demam persisten, bersama dengan gejala gastrointestinal, kardiovaskular dan dermatologis. Demam dilaporkan pada 97-100% pasien.<sup>12</sup> Gejala gastrointestinal meliputi nyeri perut, mual, muntah, dan diare menjadi gejala kedua tersering, dilaporkan terjadi pada 70% pasien.<sup>11,12</sup> Gejala klinis yang dilaporkan menyerupai gejala gastroenteritis atau mesenteric limfadenitis, yang bahkan menyebabkan sebagian pasien menjalani operasi laparotomi eksplorasi.<sup>24</sup>

Gangguan kardiovaskular dilaporkan pada 34-82% pasien.<sup>11</sup> Gangguan hemodinamik dilaporkan pada 60-80% pasien, dan gejala neurologis seperti nyeri kepala, gangguan kesadaran, dan tanda mengineal juga sering ditemukan.<sup>24</sup> Gejala dermatologis meliputi ruam, konjungtivitis, kemerahan dan bengkak di bibir cukup sering ditemukan<sup>12</sup> dan menyerupai penyakit Kawasaki.

Penanda inflamasi menunjukkan adanya peningkatan, terutama *C-reactive protein* (CRP), feritin, prokalsitonin, dan IL-6 serum.<sup>11,12,25</sup> Kadar D-dimer dan fibrinogen yang tinggi menandakan adanya disfungsi koagulasi.<sup>12,25</sup>

Pada semua pasien MIS-C, harus dilakukan evaluasi jantung meliputi EKG 12 sadapan, pemeriksaan enzim jantung dan ekokardiografi.<sup>26</sup> Troponin dan *N-terminal-pro B-type Natriuretic Peptide* (NT-pro-BNP) adalah marker jantung yang sering meningkat.<sup>12,24,25</sup>

Elektrokardiogram direkomendasikan agar diperiksa pada saat pasien terdiagnosis MIS-C dan setiap 48 jam untuk pasien rawat inap, atau setiap hari pada pasien yang dirawat di *Pediatric Intensive Care Unit* (PICU).<sup>26</sup> Kelainan EKG yang ditemui sebagian besar tidak spesifik, seperti perubahan segmen ST, prolong interval QT, kontraksi prematur ventrikel atau atrium dan *AV-block* derajat 1.<sup>25,26</sup>

Ekokardiografi dilakukan pada semua pasien MIS-C untuk mengevaluasi fungsi jantung dan mencari bukti ada tidaknya dilatasi arteri koroner.<sup>27</sup> Pada pemeriksaan ekokardiografi bisa ditemukan adanya penurunan fungsi sistolik ventrikel kiri<sup>25,26</sup> dengan ejeksi fraksi ventrikel kiri di bawah 55% (dilaporkan pada 32% pasien) dan bahkan hingga di bawah 30% (dilaporkan pada 11% pasien).<sup>11</sup> Abnormalitas arteri koroner dalam bentuk dilatasi atau aneurisma dilaporkan terjadi pada 6-24% kasus dengan kebanyakan pasien mengalami

Tabel 3. Profil Klinis MIS-C<sup>11</sup>

Profil klinis dan Gejala	Persentase
Demografi	
Usia >5 tahun	48%
Laki-laki	56-65%
Virologi	
PCR SARS-CoV-2	45-58%
IgG SARS-CoV-2	54-75%
Laboratorium	
Neutrofilia	83%
Limfopenia	50-58%
Peningkatan C reactive protein (CRP)	94%
Peningkatan Troponin T	36-68%
Peningkatan NT-pro-BNP	40-77%
Gejala Menyerupai Penyakit Kawasaki	
Demam	100%
Mukositis	23-59%
Konjungtivitis	40-51%
Ruam	42-58%
Limfadenopati servikal	4-17%
Perubahan di ekstremitas	15%
Gangguan Kardiovaskular	
Disfungsi ventrikel kiri	34-82%
Kebutuhan inotropik	71-77%
Hipotensi	28-61%
Takikardi	82%
Efusi perikardium	59%
Aneurisma arteri koroner	13-23%
Disfungsi organ lain	
Gangguan Gastrointestinal	
Nyeri perut	36-73,7%
Muntah	25-68%
Diare	27-55%
Gejala pencernaan lain	88%
Gangguan Neurologis	
Sakit kepala	37%
Meningismus	31%
Meningitis	18%
Gangguan Organ Ginjal	
Gangguan ginjal akut	16,3%
Gangguan Sistem Respirasi	
Gejala pernapasan	4,5-42%
Perubahan gambaran radiologis paru	14-41%

dilatasi koroner ringan dengan skor  $z$  2-2,5.<sup>25</sup> Aneurisma arteri koroner menunjukkan suatu komplikasi yang serius dan membuat risiko terjadinya thrombosis arteri koroner atau stenosis, infark miokard hingga kematian mendadak pada pasien.<sup>26</sup>

Untuk mendeteksi SARS-CoV-2, baik pemeriksaan serologi dan PCR harus dilakukan.<sup>24,27</sup> Sampel serologi harus diambil sebelum pemberian Imunoglobulin Intravena (IVIG). Kriteria diagnosis MIS-C sendiri dapat mengikuti kriteria WHO, CDC, maupun RCPH.<sup>7-9</sup>

## Tatalaksana

Tatalaksana kasus MIS-C memerlukan kerja sama multidisiplin. Sampai saat ini belum ada satu pun konsensus maupun pedoman baku untuk tatalaksana MIS-C, namun secara umum tatalaksana meliputi pemberian imunoglobulin intravena (IVIG) dan kortikosteroid. *American College of Rheumatology* (ACR) merekomendasikan pemberian IVIG sebagai terapi lini pertama untuk pasien MIS-C dengan dosis 2 gram per kilogram berat badan ideal diikuti dengan kortikosteroid.<sup>11,28</sup>

Imunoglobulin intravena memiliki efek imun ganda, yaitu memberikan kekebalan pasif, efek anti-inflamasi, dan imunomodulasi. Tapi kekurangan pasokan IVIG dan biaya yang mahal sering kali menyulitkan tatalaksana terutama pada pasien dengan keterbatasan finansial. Kortikosteroid direkomendasikan dalam keadaan hiperinflamasi terkait dengan sindrom gangguan pernapasan akut dan telah digunakan pada pasien COVID-19 derajat berat dengan pneumonia.<sup>29</sup> Kortikosteroid banyak digunakan pada kondisi inflamasi. Karena MIS-C memiliki fitur yang sangat mirip dengan sindrom badai sitokin, terapi yang digunakan dalam kondisi ini dapat dipertimbangkan.

Beberapa studi mendukung pemberian IVIG dan kortikosteroid karena pemulihan yang lebih cepat.<sup>13</sup> Fungsi jantung harus dievaluasi pada pasien MIS-C sebelum IVIG diberikan. Observasi ketat pada pasien dengan penurunan fungsi jantung harus dilakukan. Pada pasien dengan gangguan fungsi jantung, dan kekhawatiran terjadi kelebihan cairan, maka pemberian IVIG dapat diberikan dengan dosis 1 gram/kg/hari selama 2 hari.<sup>28</sup> Kortikosteroid dosis rendah-menengah (*low-moderate*) 1-2 mg per kilogram berat badan per hari diberikan bersamaan dengan IVIG pada pasien MIS-C. Durasi optimal lama pemberian kortikosteroid masih belum diketahui pasti,

ditentukan oleh respon klinis dan perbaikan laboratorium yang menunjukkan penurunan penanda inflamasi maupun perbaikan fungsi organ. Sebagian besar pasien menunjukkan pemulihan sempurna setelah 14 hari terapi tanpa adanya tanda kekambuhan.<sup>26</sup>

Jika pasien tidak menunjukkan respon terhadap IVIG dan kortikosteroid dosis rendah menengah (*low-moderate*), maka perlu dipertimbangkan metilprednisolon intravena dosis pulse 10-30 mg/kg/hari<sup>28</sup> selama 1-3 hari<sup>26</sup> atau 3-7 hari<sup>24</sup> diikuti dengan penurunan dosis bertahap prednisolon oral (*gradual tapering*). Kortikosteroid dosis tinggi juga perlu dipertimbangkan untuk menangani pasien dengan klinis refrakter atau renjatan.<sup>11</sup>

Aspirin dosis rendah (3-5mg/kg/hari, maksimal 100 mg) perlu diberikan kepada pasien MIS-C karena risiko terjadinya aneurisma arteri koroner.<sup>11,26,28</sup> Pemberian aspirin diteruskan hingga 4-6 minggu setelah abnormalitas koroner dapat disingkirkan.<sup>26</sup> Kontraindikasi pemberian aspirin antara lain perdarahan aktif, risiko terjadinya perdarahan, dan jumlah trombosit  $<80.000/\mu\text{L}$ . Pasien MIS-C dengan CAA dan skor  $z$  2,5-10,0 perlu diberikan aspirin dosis rendah, sedangkan untuk pasien dengan aneurisma koroner luas (diameter  $>8$  mm) atau skor  $z \geq 10,0$  harus diterapi dengan aspirin dosis rendah dan antikoagulan enoksaparin atau warfarin. Pada pasien MIS-C dengan bukti adanya trombosis atau fraksi ejeksi  $<35\%$  perlu mendapat antikoagulan enoksaparin yang dilanjutkan hingga 2 minggu setelah dipulangkan dari rumah sakit.<sup>11,28</sup> Dosis *unfractionated* heparin (UFH) yang direkomendasikan untuk pasien MIS-C dengan renjatan sebesar 10 IU/kg/jam.<sup>26</sup> Konversi ke *low molecular weight* heparin (LMWH) seperti enoksaparin dengan dosis 0,5 mg/kg tiap 12 jam setelah hari pertama perlu dipertimbangkan, dengan memperhatikan fungsi ginjal. Pada semua pasien MIS-C yang dirawat di ruang intensif, direkomendasikan memberikan heparin profilaksis dengan dosis 10 IU per kilogram berat badan per jam atau LMWH enoksaparin 0,5 mg per kilogram berat badan tiap 12 jam subkutan tergantung dari fungsi ginjal.<sup>26</sup>

Karena klinis MIS-C yang bervariasi dan dapat menyerupai penyakit Kawasaki, sindrom renjatan toksik, dan sindrom aktivasi makrofag, pada pasien MIS-C berat yang mengancam jiwa perlu dipertimbangkan pemberian terapi imunomodulator seperti infliximab, tocilizumab, dan anakinra (antagonis reseptor IL-1).<sup>24</sup>

Pasien dikatakan refrakter terhadap

IVIG apabila demam menetap, marker inflamasi meningkat, perburukan fungsi organ atau peningkatan dosis obat vasoaktif dalam 24-48 jam setelah insiasi terapi.<sup>26</sup> Pasien MIS-C yang refrakter dengan IVIG dan kortikosteroid direkomendasikan mendapat anakinra dengan dosis 2-3 mg per kilogram berat badan tiap 12 jam subkutan (dosis maksimal 100 mg per dosis, total 4-6mg per kilogram (kg) berat badan per hari).<sup>26</sup> Fungsi hati pasien perlu dipantau selama pemberian anakinra.<sup>11</sup> Jika setelah 48-72 jam pemberian anakinra pasien masih belum menunjukkan respon perbaikan, pemberian anakinra dapat dihentikan dan perlu dipertimbangkan pemberian tocilizumab.

Tocilizumab merupakan agen penghambat IL-6 yang saat ini disetujui untuk digunakan dalam pengobatan sistemik poliartikular *juvenile idiopathic arthritis* pada anak di atas 2 tahun. Obat ini juga digunakan pada pasien MIS-C, karena IL-6 diketahui merupakan salah satu marker inflamasi yang mencetuskan badai sitokin pada MIS-C. Tocilizumab diberikan hanya pada anak dengan MIS-C yang mengancam nyawa dan gagal dengan terapi anakinra. Karena waktu paruh yang lama yaitu 150 jam, maka tocilizumab biasanya diberikan dosis tunggal (*single dose*) intravena 26 dengan dosis 12 mg per kg untuk anak dengan BB <30 kg, dan 8 mg per kg untuk BB  $\geq$  30 kg dengan dosis maksimal 800 mg.<sup>11</sup> Pasien yang diterapi dengan tocilizumab memiliki risiko yang lebih tinggi terkena infeksi jamur dan bakteri.

Agen penghambat TNF-alfa yaitu infliximab, sudah digunakan pada anak dengan penyakit inflamasi autoimun dan sukses digunakan untuk anak dengan penyakit Kawasaki. Meskipun demikian, karena penggunaan infliximab meningkatkan risiko infeksi sekunder, maka pemberian cukup dosis tunggal intravena, terbatas pada pasien MIS-C yang tidak respons terhadap anakinra atau tocilizumab.<sup>26</sup> Hingga saat ini belum ada konsensus yang menyebutkan terapi mana yang lebih optimal antara satu dibandingkan yang lain, sehingga pemilihan regimen terapi bergantung pada preferensi klinis/dokter penanggungjawab pasien.

Pemantauan warning sign setiap jam dan pengamatan secara komprehensif hingga pasien stabil selama >12 jam wajib dilakukan. Pemantauan perburukan tanda klinis peradangan juga dikerjakan secara kontinu. Prinsip umum tata laksana kasus MIS-C dilakukan secara multidisiplin, diskusikan sejak awal dengan konsultan emergensi dan rawat intensif anak, konsultan infeksi anak serta

konsultan alergi dan imunologi anak. Semua kasus MIS-C harus dilakukan pencegahan infeksi universal, seperti halnya kasus suspek COVID-19. Pada kasus MIS-C derajat ringan hingga sedang, direkomendasikan perawatan suportif.<sup>7</sup>

Secara umum, pasien direkomendasikan untuk kontrol dalam 1-2 minggu setelah dipulangkan dan 4-6 minggu kemudian. Pembatasan aktivitas fisik direkomendasikan selama 2 minggu sejak pasien dipulangkan jika tidak ada keterlibatan jantung, dan selama 3-6 bulan jika ada bukti keterlibatan jantung.<sup>26</sup>

### Protokol Kementerian Kesehatan dan Ikatan Dokter Anak Indonesia

Indonesia saat ini memiliki protokol tata laksana COVID-19 dan MIS-C dari Kementerian Kesehatan dan organisasi profesi. Kriteria diagnosis MIS-C meliputi anak usia 0-18 tahun yang mengalami demam  $\geq$  3 hari dan disertai dua atau lebih gejala klinis (ruam atau konjungtivitis bilateral non purulenta atau inflamasi mukokutaneus mulut, tangan dan kaki; hipotensi atau renjatan; disfungsi miokardium, vaskulitis, abnormalitas koroner yang terdiri dari kelainan ekokardiografi, peningkatan enzim jantung); bukti adanya koagulopati ditandai peningkatan PT/aPTT, D-Dimer; gejala gastrointestinal akut: diare, muntah, nyeri perut) dan harus juga disertai dengan peningkatan marker inflamasi (LED, CRP, atau prokalsitonin), tidak ada penyebab etiologi lain (bakteri yang menyebabkan inflamasi meliputi sepsis bakteri, sindrom renjatan karena stafylokokus atau streptokokus) dan terdapat bukti infeksi COVID-19 (berupa RT-PCR positif, positif tes antigen atau tes serologi antibodi positif) atau kemungkinan besar kontak dengan pasien COVID-19.<sup>30</sup> Pada kasus MIS-C penegakan diagnosis lebih diutamakan berdasarkan gejala klinis, bukan hasil RT-PCR.

Pilar utama tata laksana MIS-C berdasarkan protokol Kementerian Kesehatan meliputi pemberian IVIG dan steroid intravena. Untuk IVIG diberikan dengan dosis 2 g/kg dosis tunggal intravena dalam 8-12 jam.<sup>30</sup> Untuk kortikosteroid yang menjadi pilihan adalah metilprednisolon dengan dosis 2 mg/kg terbagi dalam 2 dosis atau pada kondisi refrakter metilprednisolon dosis tinggi 10-30 mg/kg dalam 3 hari berturut-turut (maksimal 1000 nmg). Dapat pula diberikan hidrokortison intravena 2-4 mg/kg tiap 6 jam (maksimal 100 mg per dosis). Terapi tambahan lain yang



dapat dipertimbangkan meliputi pemberian anakinra, infliximab, atau tocilizumab.

Pada MIS-C dengan keterlibatan jantung dan atau trombositosis, perlu ditambahkan aspirin dosis rendah 3-5 mg/kg/hari (maksimum 81 mg).<sup>30</sup> Pemberian antikoagulan diindikasikan apabila didapatkan peningkatan D-dimer  $\geq 5$  kali nilai batas atas, didapatkan disfungsi ventrikel ringan sampai sedang, dilatasi koroner dengan *z-score* 2,5-10, perubahan EKG yang signifikan atau adanya  $\geq 2$  faktor risiko *venous thrombotic event* (VTE) yang meliputi: kasus MIS-C, usia  $\geq 12$  tahun, obesitas, imobilisasi, terpasang central venous line (CVL), mendapat terapi estrogen, asparaginase, riwayat malignansi, infeksi, maupun riwayat thrombosis pada keluarga. Antikoagulan yang dapat digunakan, antara lain LMWH seperti enoxaparin dengan dosis 0,75mg/kg subkutan setiap 12 jam untuk usia  $< 2$  bulan, atau 0,5 mg/kgBB subkutan setiap 12 jam untuk usia  $> 2$  bulan. Pada pasien obesitas dengan berat badan  $>120$  kg atau BMI  $> 30$ , diberikan enoxaparin 0,5mg/kg (maksimal 150 mg) tiap 12 jam. Ada pun profilaksis antikoagulan tidak diberikan pada keadaan trombositopenia  $<50.000/\mu\text{L}$ , hipofibrinogenemia  $< 100$  mg/dL, perdarahan aktif, pemberian asetilsalisilat  $> 5\text{mg/kg/hari}$ , dan pasien direncanakan tindakan bedah atau operasi.<sup>30</sup>

## Kesimpulan

MIS-C merupakan suatu sindrom inflamasi yang terjadi 4-6 minggu pada anak pasca infeksi COVID-19. Faktor risiko dan patofisiologi terjadinya MIS-C masih belum diketahui secara pasti. Beberapa studi mengaitkan kejadian MIS-C dengan etnis dan genetik tertentu yang lebih berisiko dan lebih tinggi angka kejadiannya dibandingkan dengan yang lain. Mekanisme patogenesis yang diduga menjadi dasar terjadinya MIS-C melibatkan disregulasi imun seperti pada penyakit Kawasaki atau penyakit jantung reumatik. Gejala klinis yang ditimbulkan juga bervariasi dan bisa menyerupai penyakit Kawasaki. Gejala yang selalu ada pada MIS-C adalah demam persisten, bisa disertai dengan gejala gastrointestinal, gangguan jantung, neurologis hingga manifestasi mukokutaneus. Kecurigaan ke arah MIS-C perlu dipertimbangkan pada pasien yang datang dengan gejala demam menetap yang muncul setelah 4-6 minggu pasca infeksi COVID-19.

Kriteria diagnosis MIS-C dapat mengikuti WHO, CDC, atau pun RCPCH. Diperlukan pemeriksaan penunjang seperti marker

inflamasi, marker koagulasi, dan serologi antibodi SARS-CoV-2. Dalam penegakkan diagnosis MIS-C lebih diutamakan berdasarkan gejala klinis, bukan berdasarkan hasil RT-PCR. Terapi utama yang perlu diberikan meliputi imunoglobulin intravena dan kortikosteroid, dikombinasi dengan aspirin dan antikoagulan sesuai kriteria yang ada. Sampai dengan saat ini di Indonesia diagnosis dan tata laksana MIS-C dapat mengikuti protokol Kementerian Kesehatan dan panduan IDAI yang ada.

## Daftar Pustaka

1. Chan JF, Yuan S, Kok KH, To KK, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*. 2020;395(10223):514-23.
2. Epidemiology update. [diunduh tanggal 10 Oktober 2021]. Tersedia di: <https://health-infobase.canada.ca/covid-19/epidemiological-summary-covid-19-cases.html>
3. European Centre for Disease Prevention and Control. COVID-19. [diunduh tanggal 10 Oktober 2021]. Tersedia di: <https://qap.ecdc.europa.eu/public/extensions/COVID-19/COVID-19.html>
4. Liu Z, Bing X, Zhi XZ. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response*. 2020;41:145-51 (in Chinese).
5. Government of Pakistan. Pakistan cases details. [diunduh tanggal 10 Oktober 2021]. Tersedia di: <http://covid.gov.pk/stats/pakistan>
6. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020;395:1607-8.
7. Royal College of Paediatrics and Child Health. Guidance paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19. 2020. [diunduh tanggal 10 Oktober 2021]. Tersedia di: <https://www.rcpch.ac.uk/resources/paediatric-multisystem-inflammatory-syndrometemporally-associated-covid-19-pims-guidance>
8. Centers for Disease Control and Prevention. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C). 2020. [diun-

- duh tanggal 10 Oktober 2021]. Tersedia di: <https://www.cdc.gov/mis-c/>
9. World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19. 2020. [diunduh tanggal 10 Oktober 2021]. Tersedia di: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>
  10. American Academy of Pediatrics. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). Interim Guidance. 2020. [diunduh tanggal 10 Oktober 2021]. Tersedia di: <https://services.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/clinicalguidance/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-mis-c-interim-guidance>
  11. Kwak HJ, Lee YS, Choi JW. Clinical features, diagnosis, and outcomes of multisystem inflammatory syndrome in children associated with coronavirus diseases. *Clin Exp Pediatr*. 2021;64(2): 68-75.
  12. Rafferty MS, Burrows H, Joseph JP, Leveille J, Nihtianova S, Amirian ES. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) and the coronavirus pandemic: Current knowledge and implications for public health. *Journal of Infection and Public Health*. 2021;14(4):484-494.
  13. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kaforou 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.
  14. 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.
  15. Schwartz A, Belot A, Kone-Paut I. Pediatric inflammatory multisystem syndrome and rheumatic diseases during SARS-CoV-2 pandemic. *Front Pediatr*. 2020;8.
  16. Putri ND, Prawira Y, Tartila T, Jassin MR, Puspitasari HA, Puspaningtyas NW, et al. Clinical features of multisystem inflammatory syndrome in children associated with COVID-19 in Indonesia. *J Trop Pediatr*. 2022;68(3):1-12.
  17. Winiarska OVM, Grywalska E, Rolinski J. PIMS-TS, The New Paediatric Systemic Inflammatory Disease Related to Previous Exposure to SARS-CoV-2 Infection—"Rheumatic Fever" of the 21st century? *Int.J Mol Sci*. 2021;22:488.
  18. Gruber CN, Patel RS, Trachtman R, Lepow L, Amanat F, Krammer F, et al. Mapping systemic inflammation and antibody responses in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). *Cell*. 2020;183(4):982-95.
  19. Diorio C, Henrickson SE, Vella LA, McNERNEY KO, Chase J, Burudpakdee C, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children and COVID-19 are distinct presentations of SARS-CoV-2. *J Clin Invest*. 2020;130(11):5967-75.
  20. Riollano-Cruz M, Akkoyun E, Briceño-Brito, E, Kowalsky, S, Reed, J, Posada, R, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: a New York City experience. *J Med Virol*. 2021; 93(1):424-33.
  21. Lee PY, Day-Lewis M, Henderson LA, Friedman KG, Lo J, Roberts JE, et al. Distinct clinical and immunological features of SARS-CoV-2-induced multisystem inflammatory syndrome in children. *J Clin Invest*. 2020; 130(11):5942-50.
  22. Godfred-Cato S, Bryant B, Leung J, Oster ME, Conklin L, Abrams J, et al. COVID-19-associated multisystem inflammatory syndrome in children—United States, March–July 2020. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2020; 69(32):1074-80.
  23. 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*. 2020;20(11):276-88.
  24. Kabeerdoss J, Paliana RK, Karkhele R, Kumar TS, Danda D, Singh S. Severe COVID-19, multisystem inflammatory syndrome in children, and Kawasaki disease: immunological mechanism, clinical manifestations and management. *Rheumatol Int*. 2021;41(1):19-32.
  25. Sperotto F, Friedman KG, Son MBF, VanderPluym CJ, Newburger JW, Dionne A. Cardiac manifestations in SARS-CoV-2 associated multisystem inflammatory syndrome in children: a comprehensive review and proposed clinical approach. *Eur J Pediatr*. 2021;180(2):307-22.
  26. Schlapbach LJ, Andre MC, Grazioli S, Schobi N, Ritz N, Aebi C, Agyeman P, et al. Best practice recommendations for the diagnosis and management of children with pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS; Multisys-

- tem inflammatory Syndrome in Children, MIS-C) in Switzerland. *Front Pediatr.* 2021; 9:Artc667507.
27. Rubens JH, Akindele NP, Tschudy MM, Samuels ACS. Acute covid-19 and multi-system inflammatory syndrome in children. *BMJ.* 2021;372:385.
28. American College of Rheumatology. MIS-C Recommendations.2020. [diunduh tanggal 10 Oktober 2021]. Tersedia di: <https://www.rheumatology.org/Portals/0/Files/ACR-COVID-19-Clinical-Guidance-Summary-MIS-C-Hyperinflammation.pdf>
29. Adrien Schwartz, Alexandre Belot, Isabelle Kone-Paut. 2020. Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome and Rheumatic Diseases During SARS-CoV-2 Pandemic. *Front Pediatr.* 2020;8:Artc605807.
30. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia, Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia, Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia, Perhimpunan Dokter Anestesiologi dan Terapi Intensif Indonesia, Ikatan Dokter Anak Indonesia. Pedoman Tata Laksana COVID-19 Ed.4. Jakarta; Januari 2022.

