



Disponible en ligne sur

ASJP
Algerian Scientific Journal Online

<https://www.asjp.cerist.dz/en/PresentationRevue/588>



ARTICLE ORIGINAL

Formes cliniques atypiques de la COVID 19 chez l'enfant

Atypical clinical forms of COVID 19 in children

Hassiba REZKI*, Lahlou HADDAD, Amel ZERROUKHI, Fatma Zohra ZEMIRI, Sofiane Kais BOUKHIL, Wassila MESSADI, Fella LAMRANI, Abdelatif BENSENOUCI, Nacira CHERIF.

Service de pédiatrie B, CHU Béni Messous, Alger.

Article reçu le 18-04-2021; accepté le 01-05-2021

MOTS CLÉS

COVID 19 ;
Enfants ;
Formes atypiques ;
Syndrome de Guillain
Barré

Résumé

Introduction : La pandémie de COVID-19 constitue une crise sanitaire de grande ampleur, avec une variabilité et un large spectre de symptômes.

Objectif : Rappporter les tableaux cliniques atypiques de la COVID 19 chez l'enfant.

Méthodes : Etude rétrospective descriptive, concernant 13 enfants testés positifs au SARS-CoV-2 et qui ont présenté des symptômes atypiques (autre que fièvre, toux et symptômes digestifs) parmi les 520 patients pédiatriques, mis en observation pour suspicion de COVID 19, au niveau de l'unité COVID 19 pédiatrique du service de pédiatrie B, du CHU Beni Messous, durant la période allant de Mars 2020 à Mars 2021.

Résultats : L'âge moyen était de 6.9 ans, 46.1% filles, 53.8% garçons. 61.5% étaient en contact avec un sujet intrafamilial atteint de COVID 19, 23% avaient des comorbidités. 61.5% avaient une RT-PCR positive au SARS-CoV2 et 53.8% des sérologies du SARS-CoV2 positives, Les tableaux cliniques représentés sont: 5 acidocétoses diabétiques inauguraux (38.5%), 2 syndromes de Kawasaki (15.4%), 1 PIMS (pediatric inflammatory multisystemic syndrome) (7.7%), 1 purpura thrombopénique immunologique (7.7%), 1 syndrome de Guillain Barré (7.7%), 1 névrite optique (7.7%), 1 bronchiolite (7.7%), 1 ostéomyélite aiguë (7.7%). Tous les patients ont bien évolué sans séquelles, un patient est perdu de vue.

Conclusion : Il est essentiel de diffuser des informations parmi la communauté médicale concernant les présentations atypiques de la COVID-19 chez l'enfant, car cela peut aider les cliniciens à identifier et traiter rapidement ces patients lorsqu'ils se présentent aux urgences.

KEYWORDS

COVID 19;
Children;
Atypical forms,
Guillain Barré
syndrome

Abstract

Introduction: The COVID-19 pandemic is a large-scale health crisis, with variability and a wide spectrum of symptoms.

Objective: To report the atypical clinical pictures of COVID 19 in children.

Methods: Descriptive retrospective study, concerning 13 children tested positive for SARS-CoV2 and who presented atypical symptoms (other than fever, cough and digestive symptoms) among the 520 pediatric patients, placed under observation for suspicion of COVID 19, at level of the pediatric COVID 19 unit of the pediatric department B, CHU Beni Messous, during the period from March 2020 to March 2021.

Results: The mean age was 6.9 years, 46.1% girls, 53.8% boys. 61.5% were in contact with an intra-family subject with COVID 19, 23% had comorbidities. 61.5% had a positive RT-PCR for SARS-CoV-2 and 53.8% of positive SARS-CoV-2 serologies, The composite clinical pictures are: 5 inaugural diabetic ketoacidosis (38.5%), 2 Kawasaki syndrome (15.4 %), 1 PIMS (pediatric multisystem inflammatory syndrome) (7.7%), 1 immunologic thrombocytopenic purpura (7.7%), 1 Guillain Barré syndrome (7.7%), 1 optic neuritis (7.7%) , 1 bronchiolitis (7.7%), 1 acute osteomyelitis (7.7%). All the patients evolved well without sequelae, one patient was lost to follow-up.

Conclusion: Disseminating information among the medical community regarding atypical presentations of COVID-19 in children is critical, as it can help clinicians quickly identify and treat these patients who present to the emergency room.

© 2021 Revue Algérienne d'allergologie et d'immunologie clinique. All rights reserved.

* Auteur correspondant :

Adresse e-mail : r_hassiba@yahoo.fr (H. Rezki)

Introduction :

Depuis la découverte du nouveau coronavirus en Janvier 2020, à Wuhan en chine [1], la pandémie de la COVID 19 (coronavirus disease 2019) ne cesse de se propager [2].

Le SARS-CoV-2 (severe acute respiratory coronavirus 2), est un Betacoronavirus probablement transmis à l'homme par le pangolin, sur le marché de fruits de mer de Huanan, situé dans la ville de Wuhan, la transmission interhumaine a entraîné la propagation du virus vers la Thaïlande puis vers d'autres pays causant la pandémie actuelle [3,4].

Les enfants semblent moins touchés par la COVID 19 que les adultes, ceci a été observé dans de grandes études épidémiologiques [5-8].

Les formes asymptomatiques et les formes bénignes sont prédominantes chez l'enfant ; la fièvre, les symptômes respiratoires, ORL, et digestifs sont les plus fréquemment rapportés, mais d'autres symptômes et d'autres tableaux cliniques, différents de ceux observés au début de la pandémie sont de plus en plus décrits [9-12]

Nous rapportons dans ce travail des cas d'infection au SARS-CoV-2 confirmés, dont la présentation clinique est atypique, pris en charge

dans le service de pédiatrie B du centre hospitalo-universitaire de Beni Messous.

Patients et méthodes :

C'est une étude rétrospective descriptive, concernant des enfants testés positifs au SARS-CoV2 (RT-PCR et/ou sérologies) qui ont présenté des symptômes atypiques (autre que fièvre, toux et symptômes digestifs) parmi les 520 enfants mis en observation pour suspicion de COVID 19 (contact avec un adulte atteint de COVID 19, ou venant d'une zone d'épidémie et présentant une fièvre et/ou des symptômes respiratoires), et pris en charge au niveau de l'unité COVID 19 pédiatrique du service de pédiatrie B, du centre hospitalo-universitaire de Beni Messous, Alger, durant la période allant de Mars 2020 à Mars 2021.

Les données ont été recueillies sur les dossiers médicaux, les fiches, et le registre COVID 19 pédiatrique de l'unité.

Nous avons étudié les données démographiques, les antécédents, le contact avec un sujet atteint, les symptômes cliniques, les résultats des examens complémentaires et l'évolution.

Résultats

Durant la période de l'étude, nous avons pris en charge 520 enfants suspects de COVID 19, parmi eux, 13 (2.5%) se sont présentés avec une symptomatologie atypique dont 61.5% avaient une RT-PCR positive au SARS-CoV-2 et 58% des sérologies du SARS-CoV-2 positives.

Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients sont détaillées dans le [tableau 1](#).

Données démographiques : L'âge moyen était de 6.9 ans avec des extrêmes de 8 mois et 14 ans, 46.1% filles, 53.8% garçons, Sex-ratio de 0.85.

Donnée anamnestiques : 61.5% étaient en contact avec un sujet intrafamilial atteint de COVID 19, 23% avaient des comorbidités: obésité, trisomie 21 et hypothyroïdie chez un patient de 14 ans qui a présenté une acidocétose diabétique inaugurale, une arthrite juvénile idiopathique (AJI) avec syndrome d'activation macrophagique sous chimiothérapie chez une fille âgée de 11 ans qui a présenté une névrite optique, une prématurité avec tétralogie de Fallot chez un nourrisson qui a présenté une bronchiolite.

Tableau 1: caractéristiques démographiques et cliniques des cas atypiques de la COVID 19

Cas	Age	Sexe	Comorbidité	Contact	Tableau clinique	Signes associés	PCR	Sérologie
Cas 1	4 ans	M	-	-	ACD*	-	-	+
Cas 2	14 ans	M	-	-	ACD	-	+	-
Cas 3	14 ans	M	Obésité, trisomie 21, hypothyroïdie	+	ACD	toux, fièvre Détréresse respiratoire.	+	-
Cas 4	4 ans	F	-	+	PTI**	-	+	+
Cas 5	8 mois	M	Tétralogie de Fallot	+	Bronchiolite	Toux, détresse respiratoire	+	-
Cas 6	11 ans	F	-	+	ACD	Toux	+	-
Cas 7	6 ans	F	-	+	ACD	Fièvre, douleurs abdominales	+	-
Cas 8	11 ans	F	Arthrite juvénile idiopathique, SAM*** Chimiothérapie	+	Névrite optique	Diarrhée Cécité brutale	+	+
Cas 9	8 ans	F	-	-	PIMS****	Fièvre, toux, détresse respiratoire	-	+
Cas 10	6 ans	M	-	-	Syndrome de Guillain Barré	-	-	+
Cas 11	3.5 ans	M	-	-	Syndrome de Kawasaki	Fièvre, éruption cutanée	-	+
Cas 12	4.5 ans	F	-	-	Syndrome de Kawasaki	Fièvre, éruption cutanée	-	+
Cas 13	2.5 ans	F	-	+	Ostéomyélite aigue	Fièvre, éruption cutanée	+	-

*Acidocétose diabétique inaugurale, **Purpura thrombopénique immunologique, ***syndrome d'activation macrophagique, ****Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome

2 cas (15.4%), PIMS (pediatric inflammatory multisystemic syndrome) avec défaillance multi viscérale et atteinte pulmonaire de plus de 75% ([figure.1](#)) 1 cas (7.7%), purpura thrombopénique immunologique (PTI) 1cas (7.7%), syndrome de Guillain Barré 1cas (7.7%), avec paralysie flasque ascendante aréflexique sans atteinte respiratoire, l'électromyogramme a retrouvé une atteinte axonale démyélinisante sensitivo-motrice. Une névrite optique 1 cas (7.7%) révélée par une cécité brutale, le fond d'œil a retrouvé un œdème papillaire bilatéral et un œdème maculaire de l'œil gauche confirmé par l'OCT ([figure 2](#)), bronchiolite 1 cas (7.7%), ostéomyélite aigue 1 cas (7.7%). La fièvre était retrouvée dans 46% des cas, la toux dans 30.8%, une détresse respiratoire dans 23% et les signes digestifs dans 15.4%.

Données radiologiques : Des anomalies radiologiques sur la radiographie du thorax ont été retrouvées chez 3 patients (23%) à type de syndrome interstitiel. 2 patients ont bénéficié d'une tomodensitométrie thoracique retrouvant une atteinte pulmonaire en verre dépoli de 75%. ([Figure 1](#))

Données biologiques : 11 enfants (84.6%) ont bénéficié du test RT-PCR, dont 8 (61.5%) étaient positives au SARS-CoV-2. Pour les sérologies du

SARS-CoV2, 7 (53.8%) étaient positives.

Des anomalies hématologiques ont été retrouvées : pancytopenie chez l'enfant atteint de PIMS et une thrombopénie isolée chez la patiente atteinte de PTI. Les D-dimères étaient élevés chez 2 patients.

Traitement et évolution : tous nos patients ont bien évolué : les enfants diabétiques ont reçu le traitement de l'acidocétose diabétique puis une insulinothérapie basal/bolus et ont un équilibre satisfaisant, parmi eux le patient N°3 (obèse, trisomique) qui a présenté un syndrome de détresse respiratoire sévère avec une atteinte pulmonaire de 75%, il a reçu une oxygénothérapie, une corticothérapie, des antibiotiques et des anticoagulants, il s'est amélioré au bout de 15 jours. La patiente N°9 (PIMS avec détresse respiratoire sévère et défaillance multi viscérale) a reçu une oxygénothérapie, antibiothérapie, réanimation hématologique, corticoïdes et anticoagulants et a bien évolué. La patiente N°4 (PTI) a normalisé ses plaquettes au bout de 1 mois sans aucun traitement. L'enfant N°10 (syndrome de Guillain Barré) a reçu des immunoglobulines, il est en phase de récupération. La patiente N°8 (névrite optique) était déjà sous corticoïdes et Tocilizumab pour son AJI et a retrouvé une acuité visuelle de 10/10. Les 2 patients N°11 et N°12 (syndrome de Kawasaki) ont reçu des immunoglobulines et de l'aspirine, ils n'ont pas présenté d'atteinte cardiaque. Le nourrisson N°5 (bronchiolite) a reçu un traitement symptomatique et a bien évolué au bout de 3 jours. Le patient N°13 (ostéomyélite) est sorti contre avis médical et perdu de vue.

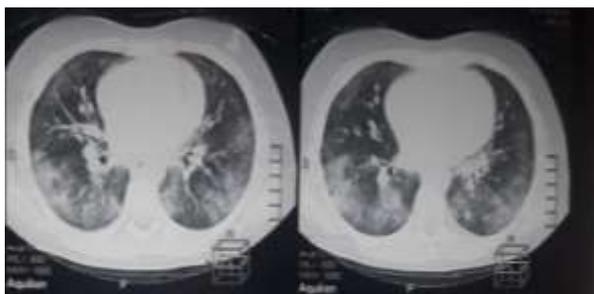


Figure 1. Images tomodensitométriques d'une atteinte pulmonaire de la COVID 19 chez une fille de 8 ans qui a présenté un PIMS.



Figure 2. OCT chez une fillette de 8 ans atteinte de COVID 19 qui a présenté une névrite optique avec œdème papillaire temporo-nasal inférieur.

Discussion

Le SARS-CoV-2 est un agent pathogène émergent qui a bouleversé le monde par la rapidité de sa propagation et ses conséquences sanitaires et socio-économiques.

L'enfant a toujours été une source d'inquiétude lors des épidémies, et depuis le début de la pandémie de la COVID 19, on s'attendait à une morbidité et une mortalité significative en pédiatrie, mais nous avons été surpris par la prédominance des formes bénignes et le taux de mortalité faible par rapport à l'adulte.

Il est connu que la COVID 19 peut être grave chez l'adulte, notamment chez les personnes âgées et les personnes avec comorbidités [8]. Beaucoup d'observations, partout dans le monde, montrent qu'elle est généralement bénigne et beaucoup moins grave chez l'enfant, mais l'infection par le SARS-CoV-2 peut être à l'origine de manifestations graves. Il était signalé d'abord en Angleterre, puis en Italie, aux États-Unis et en France, la survenue croissante de cas ayant les caractéristiques d'un syndrome de Kawasaki atypique, car souvent incomplet, affectant de grands enfants et associé à un important syndrome inflammatoire secondaire à l'infection par SARS-CoV-2 [9,10,13]. Ce syndrome appelé PIMS (pediatric inflammatory multisystemic syndrome) ou MIS-C (multisystem inflammatory syndrome in children) dont la physiopathologie reste incertaine, peut entraîner une maladie grave avec atteinte cardiovasculaire diffuse, mais les séquelles au long cours notamment sur les coronaires restent inconnues [14,15]. Un seul enfant a présenté un PIMS dans notre série, qui a bien évolué après une hospitalisation de 15 jours, et 2 enfants ont présenté un syndrome de Kawasaki typique sans atteinte cardiaque qui ont bien évolué après traitement aux immunoglobulines et Aspirine.

L'infection au SARS-CoV-2 peut être aussi à l'origine d'une atteinte hématologique tel que le purpura thrombopénique immunologique (PTI). Le premier cas de PTI et COVID 19 chez l'enfant a été décrit par Tsao et al. en Aout 2020 [16], d'autres cas chez l'adulte ont été rapportés [17], et des hypothèses sur sa physiopathologie ont été suggérées : le mimétisme moléculaire et le développement d'auto anticorps, mais à ce jour, aucune homologie de séquence entre le SARS-CoV-2 et les composants plaquettaires n'a été décrite. D'autres mécanismes sont possibles tels que : l'infection directe des cellules de la lignée mégacaryocytaire via le CD13 ou CD66a entraînant une diminution de la production de plaquettes, une augmentation des taux de thrombomoduline conduisant à une activation pathologique de la voie de coagulation et une

consommation de plaquettes, et une augmentation des concentrations plasmatiques de l'activateur tissulaire du plasminogène reflétant une fibrinolyse accrue [18], notre cas a bien évolué et le taux de plaquettes a atteint 285 000/mm³ en 1 mois.

Dans notre série, nous avons retrouvé 2 cas d'atteinte neurologique rare : le syndrome de Guillain Barré (SGB) et la névrite optique. L'atteinte neurologique est de plus en plus reconnue chez les adultes atteints de COVID-19, pouvant développer des déficits sensoriels, délire, encéphalopathie, maux de tête, accidents vasculaires cérébraux et troubles du système nerveux périphérique. Zhao et al. [19] ont rapporté le premier cas de syndrome de Guillain Barré et COVID 19 survenu chez un adulte, et depuis, la question de la relation entre les deux événements s'est posée, et de nombreuses observations ont été publiées [20,21]. Une revue systématique concernant 47 cas, a rapporté la prédominance de la forme axonale sensitivomotrice, et la probabilité d'un désordre immun post-infectieux lié à la COVID 19, comme le cas de notre patient [22], qui est l'un des rares patients pédiatriques présentant une association possible entre SGB et infection par le SARS-CoV-2 [22,23]. Chez l'enfant, les manifestations neurologiques associées à la COVID-19 sont relativement rares, mais les observations impliquant un dysfonctionnement neurologique dans cette tranche d'âge sont en augmentation. En effet, des manifestations neurologiques ont été décrites dans le PIMS [13]. Il a été rapporté aussi que les maladies neurologiques chroniques pouvaient être exacerbées pendant une infection concomitante au SARS-CoV-2 ou que la COVID-19 pouvait démasquer une pathologie préexistante du système nerveux central qui pourrait être méconnue ou asymptomatique [24]. Pour l'instant il n'a pas été prouvé que le virus provoque directement les symptômes, ces derniers pourraient être secondaires à l'hypoxie, aux cytokines ou à certains mécanismes indirects [24,25], mais les différentes manifestations neurologiques suggéreraient d'autres mécanismes tels que la neuroinvasion et la neurotoxicité. (Figure 3) [26]

Les manifestations oculaires des autres coronavirus et la présence de récepteurs ACE2 dans l'œil, les nerfs et l'endothélium ont été déjà publiées [27]. Dans notre cas, la névrite optique pourrait être liée à l'infection au SARS-CoV-2, confirmée par RT-PCR, et qui a disparu en quelques jours avec reprise d'une acuité visuelle normale. Des cas similaires ont été rapportés chez l'adulte [28] mais le mécanisme de la névrite optique (ischémique ou inflammatoire) est difficile à déterminer, de même que sa pathogénie

(infiltration directe du virus dans le tissu oculaire, ou conséquence de l'inflammation) des études complémentaires sur la choroïde sont justifiées [27].

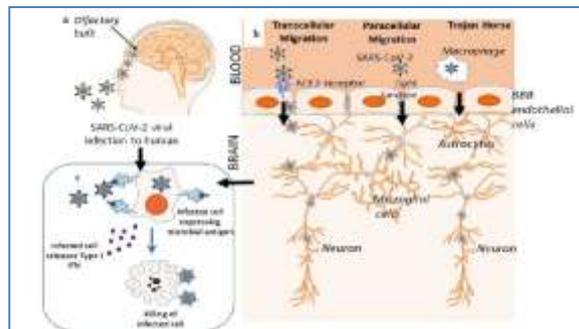


Figure 3. Voies potentielles du SRAS-CoV-2 vers le système nerveux central (SNC) et activation préliminaire du système immunitaire. (a) Une fois que le SARS-CoV-2 est inhalé dans la cavité nasale, le virus peut atteindre le SNC par voie axonale rétrograde le long des nerfs sensoriels et olfactifs. Dans cette voie, le SRAS-CoV-2 contournerait la barrière hémato-encéphalique (BHE). (b) le SRAS-CoV-2 peut se disséminer dans le système circulatoire. En atteignant la BHE, le SARS-CoV-2 peut envahir les cellules endothéliales de l'hôte en interaction avec le récepteur ACE2, (c) Dans les deux voies, les cellules infectées par le SARS-CoV-2 libèrent des interférons, qui alertent les cellules voisines et immunitaires. Dans des conditions normales, les cellules infectées sont éliminées par les cellules immunitaires [26].

Un autre tableau atypique de la COVID 19 retrouvé dans notre série, le diabète de type 1(DT1) inaugural, 5 patients se sont présentés dans un tableau d'acidocétose diabétique inaugurale, sans antécédents familiaux de diabète. Des études ont objectivé l'augmentation des cas de diabète et d'acidocétoses diabétiques sévères chez l'enfant durant la pandémie de COVID 19 [29,30].

Les nouvelles données nous apprennent que les coronavirus (SARS-CoV et SARS-CoV-2) peuvent pénétrer dans les cellules des îlots de Langerhans via les récepteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine-2 (ACE-2) et provoquer des lésions réversibles des cellules β et une hyperglycémie transitoire. Cependant, à l'heure actuelle, il n'y a aucune preuve que le SARS-CoV-2 induit le DT1 de lui-même. Un suivi à long terme des enfants et des adultes présentant un diabète inaugural au cours de cette pandémie est nécessaire pour bien comprendre le type de diabète induit par la COVID 19 [31].

Les 5 patients de notre série sont actuellement suivis, sous insulinothérapie Basal/bolus, et présentent un équilibre glycémique satisfaisant.

Parmi les manifestations inhabituelles de la COVID 19, un tableau de bronchiolite, chez un jeune nourrisson de 8 mois, dont la RT-PCR est positive au SARS-CoV-2, qui a bien évolué sous traitement symptomatique, la recherche du Virus Respiratoire syncytial et autres virus pouvant être

en cause n'a pas été faite. Très peu de cas de bronchiolites pouvant être déclenchées par le SARS-CoV-2 ont été rapportées [32]. La plupart des études concernant les bronchiolites rapportent leur nette diminution par rapport aux années précédentes, pouvant être en rapport avec le respect des mesures barrières [33].

Dans notre série, un enfant s'est présenté dans un tableau d'ostéomyélite aigue de la hanche, avec fièvre et éruption cutanée, sa RT-PCR est positive au SARS-CoV2, aucun cas similaire n'a été décrit à ce jour dans la littérature, l'enfant est sorti contre avis médical et perdu de vue.

Notre série témoigne du polymorphisme clinique et de la variabilité de la symptomatologie clinique de l'infection au SARS-CoV-2, et suggère aux cliniciens de tester tout enfant se présentant dans un tableau clinique inhabituel.

Les limites majeures de notre étude étaient la non disponibilité des tests RT-PCR et/ou sérologies tout au long de la pandémie ainsi que le retard des résultats, ce qui différait les indications des examens complémentaires et du traitement.

Conclusion

Bien que la fièvre, la toux et les signes digestifs soient les manifestations les plus courantes de la COVID 19, d'autres manifestations impliquant le système nerveux, cardiovasculaire, hématologique, endocrinien, et ophtalmologique peuvent se voir.

Il est essentiel de diffuser des informations parmi la communauté médicale concernant les présentations atypiques de la COVID-19 chez l'enfant, car cela peut aider les cliniciens à identifier et traiter rapidement ces patients lorsqu'ils se présentent aux urgences.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt.

Références bibliographiques

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020; 382: 727-33.
2. Novel Coronavirus (2019-nCoV) situation reports. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>.
3. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected

4. pneumonia. *N Engl J Med* 2020;382(13):1199-207.
4. Placais L, Richier Q. COVID-19 : caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques chez l'adulte, la femme enceinte et l'enfant. Une mise au point au cœur de la pandémie. *La Revue de médecine interne* 2020 ; 41 : 308-18
5. Mehta NS. et al. SARS-CoV-2 (COVID-19): What Do We Know About Children? A Systematic Review. *Clin Infect Dis.* 2020; 71(9): 2469-79.
6. Xia et al. Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection: Different points from adults *Pediatric Pulmonology.* 2020; 55:1169-74.
7. Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr.* 2020; 109(6):1088-95.
8. Dong Y. Mo X. Hu Y. et al. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. *Pediatrics.* 2020; 43:e20200834-400
9. Alharbi M. et al. SARS-CoV-2 Infection in Children, Clinical Characteristics, Diagnostic Findings and Therapeutic Interventions at a Tertiary Care Center in Riyadh, Saudi Arabia. *Journal of Infection and Public Health* 2020.
10. Lu X, Zhang L, Du H, et al. SARS-CoV-2 infection in children. *N Engl J Med.* 2020; 382:1663-65
11. MS Ekbatani , SA Hassani , L Tahernia , B Yaghmaei , S Mahmoudi , A Navaeian , M Rostamyani , F Zamani & S Mamishi; Atypical and novel presentations of Coronavirus Disease 2019: a case series of three children, *British Journal of Biomedical Science* 2021; 78:47-52
12. Ng SL, Ong YS, Khaw KY, Teh SP, Tan CS, Ming LC, Chan KG, Lee LH, Goh BH. Focused Review: Potential Rare and Atypical Symptoms as Indicator for Targeted COVID-19 Screening. *Medicina (Kaunas).* 2021;57(2):189. doi: 10.3390/medicina57020189.
13. Abrams J.Y, Godfred-Cato S.E, Oster M.E, Chow E.J, Koumans E.H, Bryant B, Leung J.W, Belay E.D. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with SARS-CoV-2: A Systematic Review. *J. Pediatr.* 2020, 22.
14. Licciardi F, Pruccoli G, Denina M, et al. SARS-CoV-2-induced Kawasaki-like hyperinflammatory syndrome: a novel COVID phenotype in children. *Pediatrics* 2020. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-1711>.
15. Li Jiang et al. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents. *Lancet Infect dis* 2020; [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30651-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30651-4)

16. Tsao HS, Chason HM, Fearon DM. Immune Thrombocytopenia (ITP) in a Pediatric Patient Positive for SARS-CoV-2. *Pediatrics* 2020, 146 (2) e20201419. DOI:10.1542/peds.2020-1419
17. Humbert S, Razanamahery J, Payet-Revest C, Bouiller K, Chirouze C. COVID-19 as a cause of immune thrombocytopenia. *Med Mal Infect.* 2020;50(5):459-60. doi:10.1016/j.medmal.2020.05.003.
18. Amgalan A., Othman M. Exploring possible mechanisms for COVID-19 induced thrombocytopenia: unanswered questions. *J Thromb Haemost.* 2020 doi: 10.1111/jth.14832.
19. Zhao H., Shen D., Zhou H., Liu J., Chen S. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? *Lancet Neurol.* 2020 doi: 10.1016/S1474-4422(20)30109-5.
20. Alberti P, Beretta S, Piatti M, Karantzouli A, Piatti M.L, Santoro P, Viganò M, Giovannelli G, Pirro F, Montisano D.A, et al. Guillain-Barré syndrome related to COVID-19 infection. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 2020, 7, e741
21. [21] Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, Ruiz L, Invernizzi P, Cuzzoni MG, Franciotta D, Baldanti F, Daturi R, Postorino P, Cavallini A, Micieli G. Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med.* 2020;382(26):2574-76.
22. Uncini A, Vallat JM, Jacobs BC. Guillain-Barré syndrome in SARS-CoV-2 infection: an instant systematic review of the first six months of pandemic. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020;91(10):1105-10
23. Khalifa M. et al. Guillain-Barre Syndrome Associated With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Detection and Coronavirus Disease 2019 in a Child. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2020; 9(4): 510-13.
24. Stafstrom CE., Jantzie LL. COVID-19: Neurological Considerations in Neonates and Children. *Children* 2020, 7, 133; doi:10.3390/children7090133
25. Yachou Y, El Idrissi A, Belapasov V, Ait Benali S. Neuroinvasion, neurotropic, and neuroinflammatory events of SARS-CoV-2: understanding the neurological manifestations in COVID-19 patients. *Neurol Sci.* 2020;41(10):2657-2669. doi: 10.1007/s10072-020-04575-3.
26. Achar A, Ghosh C. COVID-19-Associated Neurological Disorders: The Potential Route of CNS Invasion and Blood-Brain Relevance. *Cells.* 2020;9(11):2360. doi: 10.3390/cells9112360.
27. Seah I, Agrawal R. Can the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) affect the eyes? A review of coronaviruses and ocular implications in humans and animals. *Ocul Immunol Inflamm.* 2020;28 (3):391-95. doi:10.1080/09273948.2020.17385012
28. Benito-Pascual B, Gegúndez JA, Díaz-Valle D, Arriola-Villalobos P, Carreño E, Culebras E, Rodríguez-Avial I, Benitez-Del-Castillo JM. Panuveitis and Optic Neuritis as a Possible Initial Presentation of the Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Ocul Immunol Inflamm.* 2020;28(6):922-925. doi: 10.1080/09273948.2020.1792512
29. Dzygało K, Nowaczyk J, Szwilling A, Kowalska A. Increased frequency of severe diabetic ketoacidosis at type 1 diabetes onset among children during COVID-19 pandemic lockdown: an observational cohort study. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab.* 2020;26(4): 167-75. doi: 10.5114/pedm.2020.101003
30. Unsworth R, Wallace S, Oliver NS et al. New-Onset Type 1 Diabetes in Children during COVID-19: Multicenter Regional Findings in the U.K. *Diabetes Care.* 2020; 43(11):e170-e171.
31. Yang JK, Lin SS, Ji XJ, Guo LM. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol* 2010; 47:193-9.
32. André MC, Pätzug K, Bielicki J, Gualco G, Busi I, Hammer J. Can SARS-CoV-2 cause life-threatening bronchiolitis in infants? *Pediatr Pulmonol.* 2020;55(11):2842-2843. doi: 10.1002/ppul.25030.
33. Nascimento MS, Baggio DM, Fascina LP, do Prado C. Impact of social isolation due to COVID-19 on the seasonality of pediatric respiratory diseases. *PLoS One.* 2020;15(12):e0243694. doi: 10.1371/journal.pone.0243694.