

Post-COVID-19 syndrome in children

Abstract

Background: Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection (PASC) syndrome, often known as "long COVID", is a complex multisystem complication caused by SARS-CoV-2 infection that also widely affects children and adolescents.

Results: The prevalence of PASC in children varies between 1 and 27%, and risk factors such as older age, female gender, severity of acute infection, history of multisystem inflammatory syndrome of childhood (MIS-C), underlying diseases (such as asthma, allergies, and obesity), and reinfection play a key role in its occurrence. Neurological manifestations include brain fog, chronic fatigue, headache, mood and anxiety disorders, while vasculitic manifestations often present as MIS-C with coronary and other vascular involvement. Immunological mechanisms include chronic systemic inflammation, dysregulation of T and B cells, excessive activation of innate immune cells (such as neutrophils via NETosis and macrophages via the STING pathway), production of autoantibodies, and a tendency toward a Th2 response, which predisposes to exacerbation of allergic reactions. New studies emphasize that PASC can significantly impair children's quality of life and mental health by increasing the risk of severe anxiety, depression, and sleep problems.

Conclusion: Successful management of PASC requires a multidisciplinary approach, early diagnosis, supportive interventions, and targeted therapies. With the emergence of new variants such as Omicron and the effectiveness of vaccination in reducing the severity of PASC (up to 50% in adolescents), the prognosis has improved, but the need for longitudinal studies to develop novel treatments and prevention protocols remains.

Keywords: Post-COVID, Inflammation, Pediatrics, Pediatric

Akram Sadat Jaafarian¹, Raheleh Assari², Mahmoudreza Ashrafi², Masoud Movahedi², Hanieh Mojtahedi¹, Maryam Sadr¹, Sara Assadiasl¹, Narjes Soleimanifar¹, Mohammadali Zolfaghari¹, Alireza Esteghamati³, Abdolrahman Rostamian³, Rohola Shirzadi², Mohammad Hossein Nicknam^{1*}

¹ Molecular Immunology Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

² Department of Pediatrics, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

³ Department of Internal Medicine, School of Medicine, Imam Khomeini Hospital Complex, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

* Corresponding Author:

Molecular Immunology Research Center, No.142, Nosrat Street, Tehran, Iran,

Email:

mhnicknam@sina.tums.ac.ir

سندرم پس از کووید-۱۹ در کودکان

چکیده

مقدمه: سندرم پساکووید-۱۹ (Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection; PASC)، که اغلب به عنوان «کووید طولانی» شناخته می‌شود، یک عارضه چندسیستمی پیچیده ناشی از عفونت SARS-CoV-2 است که کودکان و نوجوانان را نیز به طور گسترده تحت تأثیر قرار می‌دهد. این مرور جامع، بر پایه شواهد علمی معتبر، اپیدمیولوژی، تظاهرات بالینی (با تمرکز ویژه بر جنبه‌های عصبی-مغزی، واسکولیتی و آلرژیک)، مکانیسم‌های ایمنولوژیک زیربنایی و راهبردهای مدیریتی در جمعیت اطفال را تحلیل می‌کند.

یافته‌ها: شیوع PASC در کودکان بین ۱ تا ۲۷ درصد متغیر بوده و عوامل خطری مانند سن بالاتر، جنس مؤنث، شدت عفونت حاد، سابقه سندرم التهابی چندسیستمی کودکان (MIS-C)، بیماری‌های زمینه‌ای (مانند آسم، آلرژی و چاقی) و عفونت مجدد در بروز آن نقش کلیدی دارند. تظاهرات عصبی شامل مه مغزی، خستگی مزمن، سردرد، اختلالات خلقی و اضطرابی است، در حالی که تظاهرات واسکولیتی اغلب به صورت MIS-C با درگیری عروق کرونر و سایر عروق ظاهر می‌شود. مکانیسم‌های ایمنولوژیک شامل التهاب سیستمیک مزمن، اختلال در تنظیم سلول‌های T و B، فعال‌سازی بیش از حد سلول‌های ایمنی ذاتی (مانند نوتروفیل‌ها از طریق NETosis و ماکروفاژها از طریق مسیر STING)، تولید اتوانتی‌بادی‌ها و تمایل به پاسخ Th2 است که زمینه‌ساز تشدید واکنش‌های آلرژیک می‌شود. مطالعات جدید تأکید می‌کنند که PASC می‌تواند کیفیت زندگی و سلامت روانی کودکان را با افزایش خطر اضطراب شدید، افسردگی و مشکلات خواب به طور قابل توجهی مختل کند.

نتیجه‌گیری: مدیریت موفق PASC نیازمند رویکرد چندتخصصی، تشخیص زودهنگام، مداخلات حمایتی و درمان‌های هدفمند است. با ظهور واریانتهای جدید مانند Omicron و تأثیر واکسیناسیون در کاهش شدت PASC (تا ۵۰ درصد در نوجوانان)، پیش‌آگهی بهبود یافته است، اما نیاز به مطالعات طولی برای توسعه درمان‌های نوین و پروتکل‌های پیشگیری همچنان احساس می‌شود.

واژه‌های کلیدی: پساکووید، التهاب، اطفال، سندرم التهابی چندسیستمی کودکان

اکرم جعفریان^۱، راحله عساری^۲، محمودرضا اشرفی^۳، مسعود موحدی^۲، هانیه مجتهدی^۱، مریم صدرالسادات^۱، سارا اسدی اصل^۱، نرجس سلیمانی فرا^۱، محمدعلی ذوالفقاری^۱، علیرضا استقامتی^۳، عبدالرحمان رستمیان^۳، روح الله شیرزادی^۲، محمدحسین نیک نام^{۱*}

۱ مرکز تحقیقات ایمنولوژی مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۲ گروه اطفال، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۳ گروه داخلی، دانشکده پزشکی، مجتمع بیمارستانی امام خمینی (ره)، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

* نشانی نویسنده مسئول:

مرکز تحقیقات ایمنولوژی مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

نشانی الکترونیکی:

mhnicknam@sina.tums.ac.ir

از پیامدهای بلند مدت بر رشد و سلامت روانی کودکان جلوگیری شود (۱۰).

۱. سندروم پسا کووید در کودکان

همه‌گیری کووید-۱۹ ناشی از ویروس SARS-CoV-2 چالش‌های بهداشتی بی‌سابقه‌ای را در سراسر جهان ایجاد کرده است. اگرچه در ابتدا تصور می‌شد کودکان نسبت به بزرگسالان کمتر تحت تأثیر قرار می‌گیرند، اما به مرور زمان مشخص شد که جمعیت کودکان نیز می‌تواند عوارض قابل توجهی از جمله عفونت‌های حاد خفیف تا عوارض طولانی‌مدت مانند PASC را تجربه کند (۱، ۲). سندرم پس از کووید-۱۹ (PASC) به طیفی از علائم جدید، عودکننده یا مستمر اطلاق می‌گردد که بیش از دوره بهبودی حاد عفونت (معمولاً ۴ تا ۱۲ هفته) تداوم می‌یابد و می‌تواند سیستم‌های متعددی را درگیر کند (۳، ۴). اگرچه تمرکز اولیه بر بزرگسالان بود، شواهد فزاینده‌ای نشان می‌دهد که کودکان و نوجوانان نیز می‌توانند تحت تأثیر این سندرم قرار گیرند (۵). مطالعات اخیر در سال ۲۰۲۵ حاکی از شیوع بالاتر این سندرم در کودکان زیر ۵ سال و ارتباط آن با اختلالات متابولیک پس از عفونت است (۶، ۷). برآوردهای شیوع PASC در کودکان به دلیل ناهمگونی در تعاریف، طراحی مطالعات و روش‌های پیگیری بسیار متغیر است، اما داده‌های الکترونیکی سلامت نشان‌دهنده بروز ۳.۷ تا ۱۰ درصد غیرمرتبط با MIS-C است (۸، ۹). این مرور جامع قصد دارد با ترکیب یافته‌های مطالعات اخیر، تصویری روشن و به‌روز از اپیدمیولوژی، تظاهرات بالینی، عوامل خطر، مکانیسم‌های ایمنولوژیک و راهبردهای مدیریتی PASC در کودکان ارائه دهد. علاوه بر این، با افزودن جنبه‌های جدید مانند تأثیر عفونت مجدد و اختلالات متابولیک، این مرور بر نیاز به رویکردهای پیشگیری مانند واکسیناسیون تقویت‌شده و غربالگری منظم تأکید می‌کند تا

۲. اپیدمیولوژی و چالش‌های برآورد شیوع

برآوردهای مربوط به شیوع PASC در کودکان به دلیل ناهمگونی در تعاریف مورد استفاده، طراحی مطالعات و روش‌های پیگیری بسیار متغیر است (۹، ۱۱). یک مطالعه در ایالات متحده دامنه شیوع را از کمتر از ۱ درصد تا ۲۷ درصد گزارش کرده است، اما مطالعات جدیدتر در سال ۲۰۲۵ شیوع را تا ۳۲.۵ درصد در گروه‌های پرخطر (مانند کودکان با عفونت مجدد) برآورد می‌کنند (۲، ۱۱). یک مطالعه چندمرکزی بزرگ که سوابق الکترونیکی سلامت را بررسی می‌کرد، بروز PASC غیر از MIS-C را ۳.۷ درصد برآورد نمود، در حالی که در کودکان با سابقه عفونت حاد شدید، این نرخ به ۱۵-۱۰ درصد افزایش می‌یابد (۸، ۹).

یک «اومبرلا ریویو» نیز شیوع استخراج‌شده را بین ۲۳.۳۶ تا ۲۵.۲۴ درصد نشان داد، اما تأکید کرد که این نرخ با افزایش مدت پیگیری (به عنوان مثال، بیش از ۱۲ ماه) به طور قابل توجهی به ۱۴.۸۹ درصد کاهش می‌یابد. این تغییرپذیری بالا، نیاز مبرم به تعاریف استانداردسازی‌شده (مانند تعریف WHO برای Post-COVID Condition) و انجام مطالعات آینده‌نگر با دوره‌های پیگیری طولانی‌مدت را آشکار می‌سازد (۹، ۱۲، ۱۳).

۳. تظاهرات بالینی: یک سندرم چندسیستمی

الگوی علائم در سندرم پسا کووید-۱۹ کودکان بسیار متنوع و چندسیستمی است و کیفیت زندگی، عملکرد تحصیلی و مشارکت در فعالیت‌ها را به شدت تحت تأثیر قرار می‌دهد (۹).

۱.۳. تظاهرات عمومی و سیستمیک

- **خستگی:** شایع‌ترین تظاهر، خستگی است که شیوع آن از ۹.۴٪ تا ۴۷٪ گزارش شده است (۱۲، ۱۳). یک زیرگروه خاص از بیماران، «ناخوشی پس از فعالیت» (PEM) را تجربه می‌کنند که علامت شاخص سندرم خستگی مزمن/انسفالومیلیت میالژیک (ME/CFS) محسوب می‌شود (۱۴).

- **علائم قلبی-تنفسی:** تنگی نفس (۴.۳٪ تا ۴۳٪) و درد قفسه سینه از جمله این علائم هستند (۹، ۱۲، ۱۳). همچنین، علائم مشابه «سندرم تاکی‌کاردی ارتواستاتیک وضعیتی» (POTS) ناشی از درگیری سیستم عصبی خودمختار (Dysautonomia) دیده می‌شود (۹، ۱۴).

- **علائم دیگر:** دردهای عضلانی-مفصلی، اختلالات خواب و علائم گوارشی نیز به کرات گزارش شده‌اند (۹، ۱۳).

۲.۳. تظاهرات عصبی-مغزی (Neurological Manifestations)

اگرچه COVID-۱۹ حاد در کودکان اغلب خفیف است، دستگاه عصبی مرکزی و محیطی می‌تواند هدف قابل توجهی برای عواقب پس از عفونت باشد. تظاهرات عصبی سندرم پساکووید-۱۹ در کودکان طیف وسیعی از علائم را در بر می‌گیرد (۱۵، ۱۶).

الف) طیف علائم عصبی و روانپزشکی شایع:

- **مه مغزی (Brain Fog):** این اصطلاح برای توصیف مجموعه‌ای از اختلالات شناختی شامل مشکلات در تمرکز، اختلال حافظه کوتاه‌مدت، کندی سرعت پردازش

اطلاعات و مشکلات در یافتن کلمات به کار می‌رود. این علامت به ویژه در نوجوانان گزارش شده و می‌تواند عملکرد تحصیلی را به شدت تحت تأثیر قرار دهد (۱۶).

- **سردرد:** می‌تواند از نوع تنشی یا میگرنی باشند و اغلب به صورت مداوم یا عودکننده ظاهر می‌شوند. شیوع سردرد در کودکان مبتلا به سندرم PASC بین ۴۶ تا ۳۵ درصد گزارش شده است (۹، ۱۳).

- **خستگی و عدم تحمل فعالیت:** این شایع‌ترین علامت در سندرم پساکووید-۱۹ کودکان است که اغلب با ناخوشی پس از فعالیت (PEM) همراهی باشد (۱۴).

- **اختلالات خلقی و اضطرابی:** افزایش شیوع اضطراب، افسردگی، تحریک‌پذیری و نوسانات خلقی در کودکان مبتلا به سندرم پساکووید-۱۹ مشاهده شده است (۹، ۱۶)

- **اختلالات خواب:** شامل بی‌خوابی (اینسومنیا)، خواب غیرآرام و عدم احساس تجدید قوا پس از بیداری می‌باشد (۱۶).

- **اختلالات حس بویایی و چشایی:** اگرچه این علائم در فاز حاد شایع‌تر است، اما در برخی کودکان به صورت مزمن ادامه می‌یابد (۱۷).

- **علائم مشابه سندرم تاکی‌کاردی ارتواستاتیک وضعیتی (POTS):** این علائم شامل سرگیجه، تپش قلب، عدم تحمل ایستادن و سنکوپ است که ناشی از

اختلال در سیستم عصبی خودمختار (Dysautonomia) می‌باشد (۹، ۱۴).

تنها علیه ویروس، بلکه به اشتباه علیه بافت‌های خود بدن از جمله بافت عصبی نیز واکنش نشان دهد و اتوانتی‌بادی تولید کند. مطالعات، وجود اتوانتی‌بادی‌ها علیه گیرنده‌های G-protein coupled مانند گیرنده β_2 -آدرنرژیک و موسکارینیک را در بیماران مبتلا به سندرم پساکووید-۱۹ نشان داده‌اند. این اتوانتی‌بادی‌ها می‌توانند در انتقال سیگنال‌های عصبی اختلال ایجاد کرده و منجر به علائم Dysautonomia مانند POTS، خستگی و مه مغزی شوند (۱۹).

• **تشنج و میوپاتی:** در موارد نادرتر، تشنج و ضعف عضلانی نیز گزارش شده است. یک مطالعه بیمارستانی در ایران، تشنج (۴۵ درصد) و ضعف عضلانی (۲۶ درصد) را به عنوان شایع‌ترین تظاهرات نورولوژیک حاد و پس از آن گزارش کرد (۱۵). مطالعات ۲۰۲۵ نشان می‌دهند که در کودکان زیر ۵ سال، علائم عصبی ممکن است با تأخیر در رشد همراه باشد (۶).

ب) مکانیسم‌های پاتوفیزیولوژیک تظاهرات عصبی:

• آسیب اندوتلیال و اختلال در گردش خون

میکرو: ویروس می‌تواند سلول‌های اندوتلیال عروق خونی را آلوده کند و باعث آندوتلیت (التهاب رگ‌ها) و ایجاد میکروترومبوز (لخته‌های خون کوچک) شود. این امر می‌تواند جریان خون مویرگی به مغز را مختل کند و منجر به ایسکمی خفیف اما گسترده و کاهش تحویل اکسیژن شود. این هیپوکسی نسبی می‌تواند در بروز خستگی شدید و اختلالات شناختی نقش داشته باشد (۲۰).

• التهاب سیستمیک و طوفان سیتوکینی: عفونت

حاد SARS-CoV-۲ می‌تواند یک پاسخ التهابی سیستمیک شدید را تحریک کند که با ترشح سیتوکین‌های پیش‌التهابی مانند IL-۶، TNF- α و CRP همراه است. این مولکول‌های التهابی می‌توانند از سد خونی-مغزی عبور کرده یا یکپارچگی آن را مختل کنند. ورود این سیتوکین‌ها به سیستم عصبی مرکزی می‌تواند منجر به التهاب عصبی

(Neuroinflammation) شود. این التهاب

می‌تواند به طور مستقیم به نورون‌ها آسیب رسانده، عملکرد سیناپس‌ها را مختل کند و باعث ایجاد علائمی مانند مه مغزی، خستگی و تغییرات خلقی شود (۶، ۱۸).

• پایداری ویروس در مخازن بدن: شواهدی از

پایداری قطعات ویروسی یا RNA ویروس در بافت‌های مختلف بدن (از جمله دستگاه گوارش و احتمالاً سیستم عصبی) ماه‌ها پس از عفونت حاد گزارش شده است. این پایداری می‌تواند یک پاسخ ایمنی و التهابی مزمن و با درجه پایین را تحریک کند که به طور مداوم به بافت‌ها آسیب می‌رساند و علائم را تداوم می‌بخشد (۲۱).

• واکنش خودایمنی و مولکول‌های مقلد:

ساختارهای ویروسی ممکن است شباهت مولکولی به پروتئین‌های میزبان داشته باشند (مولکول‌های مقلد). این شباهت می‌تواند باعث شود سیستم ایمنی بدن نه

- **اختلال در مسیرهای متابولیک مغز: مطالعات**
تصویربرداری عصبی در بزرگسالان مبتلا به سندرم پساکووید-۱۹ کاهشی در متابولیسم گلوکز در برخی مناطق مغز را نشان داده‌اند. این هیپومتابولیسم می‌تواند با احساس خستگی شدید و مه مغزی مرتبط باشد (۲۲). در کودکان، این اختلال می‌تواند با تغییرات پروتئومیک مرتبط باشد (۷).

۳.۳. تظاهرات واسکولیتی (Vasculitic Manifestations)

با گسترش همه‌گیری کووید-۱۹، موارد متعددی از عوارض طولانی‌مدت این بیماری تحت عنوان "لانگ کووید" گزارش شده‌است. یکی از تظاهرات نادر اما جدی لانگ کووید در کودکان، بروز انواع واسکولیت است که می‌تواند با درگیری عروق کوچک، متوسط و حتی عروق کرونر همراه باشد (۲۳). این تظاهرات اغلب در قالب سندرم التهابی چندسیستمی در کودکان (MIS-C) که خود یک بیماری پسا-عفونی با ویژگی‌های واسکولیتی است، دیده می‌شود (۲۴).

الف) تظاهرات بالینی واسکولیت:

- **سندرم شبه کاوازاکی: بسیاری از کودکان مبتلا به** MIS-C معیارهای کامل یا ناقص بیماری کاوازاکی را دارند، از جمله تب، راش، ترک خوردن لب‌ها، قرمزی ملتحمه، تغییرات در اندام‌ها و مهم‌تر از همه، درگیری عروق کرونر که می‌تواند به صورت اتساع یا آنوریسم عروق کرونر تظاهر یابد (۲۴، ۲۵).

- **درگیری عروق دیگر: علاوه بر عروق کرونر،** درگیری عروق مغزی، کلیوی و عروق محیطی نیز گزارش شده است (۲۶).

- **علائم سیستمیک: بروز علائم مفصلی (آرترالژی و آرتریت)، دردهای عضلانی و درگیری ریوی (هموراژ آلوئولی) ممکن است رخ دهد (۲۴).**

- **چالش‌های تشخیصی: تأخیر در تشخیص به دلیل** شباهت علائم با سایر بیماری‌های التهابی مانند کاوازاکی کلاسیک، شوک سمی و لوپوس اریتماتوز سیستمیک شایع است (۲۷).

ب) مکانیسم‌های ایمونولوژیک واسکولیت پس از کووید:

- **فعال‌سازی مسیر STING: اتصال SARS-CoV-2** به رسپتور ACE۲ می‌تواند منجر به فعال‌سازی مسیر (STING محرک ژن‌های اینترفرون) شود. این فعال‌سازی باعث افزایش تولید سایتوکاین‌های پیش‌التهابی مانند TNF- α ، IL-1 β و IFN- γ می‌گردد که در نهایت می‌تواند به تخریب الاستین عروقی و ایجاد آنوریسم در عروق کرونر بینجامد (۲۸).

- **واسکولیت با واسطه کمپلکس ایمنی: تولید** زودهنگام آنتی‌بادی IGA علیه ویروس و تشکیل کمپلکس‌های آنتی‌ژن-آنتی‌بادی می‌تواند منجر به رسوب این کمپلکس‌ها در دیواره عروق و فعال‌سازی سیستم کمپلمان شود. این فرآیند باعث آسیب اندوتلیال عروق و ایجاد التهاب می‌گردد. فعال‌سازی پاسخ Th۲ و

تولید بیش از حد آنتی‌بادی نیز در این فرآیند نقش دارد (۳۰، ۲۹).

• **نقش NETosis در آسیب عروقی:** ترشح بیش از حد آنزیم‌های MPO (میلوپراکسیداز) و PR۳ از نوتروفیل‌ها از طریق فرآیند NETosis (تشکیل تله‌های خارج سلولی نوتروفیلی) می‌تواند پاسخ التهابی را تشدید و به اندوتلیال عروق آسیب برساند. این مکانیسم به ویژه در پاتوژنز واسکولیت‌های مرتبط با ANCA (سیتوپلاسمی ضد نوتروفیل) مطرح است و در برخی موارد MIS-C نیز گزارش شده‌است (۳۱، ۳۲). در کودکان با Long COVID، سطح مارکرهای فعال‌سازی نوتروفیل و NETs به صورت مزمن افزایش یافته است (۳۳).

• **اتوانتی‌بادی‌ها:** همانطور که در بخش عصبی ذکر شد، تولید اتوانتی‌بادی علیه سلول‌های اندوتلیال و پروتئین‌های بافت همبند می‌تواند به طور مستقیم در ایجاد آسیب واسکولیتی نقش داشته باشد. مطالعات، وجود اتوانتی‌بادی علیه سلول‌های اندوتلیال را در کودکان مبتلا به MIS-C تأیید کرده‌اند (۳۴).

۴. عوامل خطر مؤثر در ابتلا

تحلیل داده‌های چندین مطالعه نشان می‌دهد که برخی ویژگی‌های بالینی و فردی می‌تواند احتمال بروز سندرم PASC را در کودکان افزایش دهند:

• **سن و جنس:** کودکان بزرگ‌تر و نوجوانان و همچنین جنس مونث به طور ثابت در مطالعات به عنوان گروه‌های پرخطر شناسایی شده‌اند (۹، ۱۲، ۱۳).

• **شدت عفونت حاد:** ابتلای شدید به کووید-۱۹ که منجر به بستری شدن در بیمارستان گردد، با خطر بالاتر بروز سندرم پساکووید-۱۹ مرتبط است (۹، ۱۲، ۱۳).

• **بیماری‌های زمینه‌ای:** وجود آسم، آلرژی، اتوپی، چاقی یا نقص ایمنی از عوامل مستعدکننده محسوب می‌شوند (۹، ۱۲). به عنوان مثال، یک مطالعه نشان داد شیوع آسم در کودکان مبتلا به سندرم پساکووید-۱۹ با تظاهرات تنفسی، تقریباً پنج برابر بیشتر از جمعیت عمومی بود (۹).

• **سابقه سندرم التهابی چندسیستمی MIS-C:** کودکان با این سابقه در معرض خطر بالاتری برای اختلالات ایمنی و عروقی پایدار هستند (۱۳).

۵. مکانیسم‌های ایمونولوژیک سندرم پساکووید

(PASC) در کودکان

درک مکانیسم‌های ایمونولوژیک زمین‌ساز PASC کلیدی برای تشخیص و درمان به موقع این عارضه است. شواهد فزاینده‌ای نشان می‌دهد که لانگ کووید در کودکان با فعال‌سازی مزمن و اختلال در تنظیم هر دو بخش ایمنی ذاتی و اکتسابی همراه است (۱۹، ۳۴).

۱.۵. اختلال در ایمنی سلولی (سلول‌های T)

- **عدم تعادل در زیرمجموعه‌های سلول T:** مطالعات نشان می‌دهند کودکان مبتلا به PASC ممکن است دچار کاهش نسبی سلول‌های T کمکی (CD4+) و افزایش فعال‌سازی سلول‌های T سیتوتوکسیک (CD8+) شوند [۳۳، ۳۱، ۷۸]. کودکان با علائم عصبی-روانی پایدار، دارای کاهش تنوع repertoire سلول T (TCR) و افزایش کلون‌های اختصاصی بودند که ممکن است نشان‌دهنده پاسخ خودایمنی یا واکنش مداوم به آنتی‌ژن‌های ویروسی باقیمانده باشد (۳۴، ۳۵).

- **کاهش سلول‌های T تنظیمی (Treg):** کاهش در تعداد یا عملکرد سلول‌های Treg در برخی کودکان با علائم PASC گزارش شده است. این کاهش می‌تواند منجر به از دست رفتن تحمل ایمنی، التهاب بی‌دریغ و افزایش خطر پاسخ‌های خودایمنی شود (۳۴).

- **شواهد از خستگی و فرسودگی T سل:** در سندرم پساکووید-۱۹، الگو ممکن است شامل یک حالت "خستگی (Exhaustion)" یا عملکرد ناکارآمد T سل‌ها باشد که قادر به پاک‌سازی کامل ویروس یا تعدیل پاسخ ایمنی نیستند (۳۶).

۲.۵. فعال‌سازی غیرطبیعی ایمنی هومورال (سلول‌های

B و آنتی‌بادی‌ها)

- **افزایش آنتی‌بادی‌های خودایمنی:** یکی از یافته‌های کلیدی در کودکان مبتلا به سندرم پساکووید-۱۹، تولید آنتی‌بادی‌های خودواکنشگر (اتوآنتی‌بادی) علیه

آنتی‌ژن‌های بدن (مانند آنتی‌ژن‌های عصبی، قلبی و بافت همبند) است که نشان‌دهنده فعال‌سازی نامناسب لنفوسیت‌های B است (۳۰، ۳۴).

- **تغییرات در زیرمجموعه‌های سلول B:** تغییر در فنوتیپ و زیرمجموعه‌های لنفوسیت‌های B از جمله افزایش سلول‌های B فعال شده و کاهش سلول‌های B بکر (Naive) در کودکان پساکووید دیده می‌شود (۳۷).

۳.۵. اختلال در عملکرد سلول‌های ایمنی ذاتی

- **سلول‌های کشنده طبیعی (NK):** کودکان با علائم لانگ کووید، به‌ویژه خستگی و اختلالات عصبی، دارای کاهش معنادار در فراوانی سلول‌های NK در خون بودند و فعالیت سیتوتوکسیک این سلول‌ها نیز کاهش یافته بود (۳۸).

- **نوتروفیل‌ها و تله‌های خارج سلولی نوتروفیلی (NETs):** کودکان مبتلا به سندرم PASC، حتی ماه‌ها پس از عفونت اولیه، سطوح بالاتری از مارکرهای فعال‌سازی نوتروفیل و آنزیم‌هایی مانند الاستاز و میلوپراکسیداز (MPO) در سرم خود دارند (۱۸، ۳۸). تشکیل مزمن "تله‌های خارج سلولی نوتروفیلی" (NETs) می‌تواند به التهاب عروقی مزمن و آسیب بافتی کمک کند (۳۲).

- **ماکروفاژها و پایداری التهاب:** فعال‌سازی مزمن ماکروفاژها در بافت‌های مختلف ممکن است در سندرم PASC رخ دهد. این فعال‌سازی مداوم می‌تواند منجر به ترشح پایدار سیتوکین‌های پیش‌التهابی و تغییر فنوتیپ

ماکروفاژها به حالت پروالتهابی (M۱) شود که به التهاب مداوم کمک می‌کند (۲۸، ۱۸).

۴.۵. پیوند ایمونولوژیک بین سندرم پساکووید-۱۹ و

تظاهرات آلرژیک

مطالعات نشان می‌دهند که عفونت با SARS-CoV-۲ می‌تواند تعادل طبیعی سیستم ایمنی را برهم زده و با ایجاد یک محیط سیتوکینی Th۲، زمینه‌ساز ظهور یا تشدید بیماری‌های آلرژیک شود (۳۹).

• تمایل به پاسخ Th۲: بیماران مبتلا به سندرم

PASC دارای سطوح بالاتری از سیتوکین‌های مرتبط با Th۲ (مانند IL-۴، IL-۵ و IL-۱۳) و در برخی موارد، سطح Ige سرمی هستند [۳۷، ۳۹].

• فعال‌سازی ماست سل‌ها SARS-CoV-۲:

می‌تواند مستقیماً یا غیرمستقیم ماست سل‌ها را فعال کند و منجر به ترشح هیستامین، تریپتاز و سایر میانجی‌های التهابی شود (۳۹، ۴۰).

• اختلال در سد مخاطی و میکروبیوم: عفونت

کووید-۱۹ می‌تواند به سد مخاطی روده و ریه آسیب زده و موجب اختلال در میکروبیوم شود. این تغییرات می‌تواند نفوذپذیری را افزایش داده و سیستم ایمنی را در معرض آلرژن‌های بیشتری قرار دهند (۴۱).

۶. رویکردهای تشخیصی و مدیریتی

از آنجا که PASC یک تشخیص بالینی است و هیچ نشانگر زیستی اختصاصی برای آن وجود ندارد، رویکرد تشخیصی بر پایه

شرح حال دقیق، معاینه فیزیکی و رد تشخیص‌های جایگزین استوار است (۹).

• ارزیابی چندرشته‌ای: راهنماهای بالینی بر ارزیابی

تیمی توسط متخصصان اطفال، عفونی، ریه، قلب، اعصاب، روماتولوژی و روانپزشکی تأکید دارند (۹، ۱۴).

• تست‌های تخصصی: از آزمون‌های تخصصی مانند

اسپیرومتری، اکوکاردیوگرام، هولتر مانیتورینگ، تست تحمل ایستادن (برای POTS)، MRI مغز و آنالیز مایع مغزی-نخاعی بسته به علائم بیمار استفاده می‌شود (۹، ۱۵).

• ارزیابی ایمونولوژیک: اندازه‌گیری سیتوکین‌ها،

اتوانتی‌بادی‌ها، زیرمجموعه‌های لنفوسیتی و مارکرهای فعال‌سازی سلول‌های ایمنی می‌تواند در شناسایی اختلالات زمینه‌ای مفید باشد (۳۰، ۳۴).

• مدیریت درمانی: درمان عمدتاً حمایتی و متمرکز بر

علائم است. این مدیریت می‌تواند شامل «مدیریت انرژی» (Pacing) برای جلوگیری از PEM، فیزیوتراپی، کاردرمانی، مداخلات روانشناختی و در موارد خاص، دارودرمانی مانند درمان‌های مورد استفاده در POTS، داروهای ضدالتهاب یا در موارد شدید، ایمونومدولاتورها باشد (۹، ۱۴، ۴۲).

۷. مدیریت تخصصی تظاهرات واسکولیتی و آلرژیک در

سندرم پساکووید کودکان

۱.۷. مدیریت واسکولیت مرتبط با سندرم پساکووید-

۱۹

درمان واسکولیت ناشی از PASC به شدت درگیری عروقی و ارگان‌های درگیر بستگی دارد و نیازمند رویکردی چندتخصصی است.

۱.۱.۷. ارزیابی تشخیصی جامع:

• تصویربرداری: اکوکاردیوگرافی سریال برای پایش عروق کرونر، آنژیوگرافی CT برای ارزیابی عروق بزرگ، MRI/MRA برای عروق مغزی (۲۴).

• آزمایش‌های التهابی: پیگیری CRP، ESR، فریتین و D-dimer (۲۵).

• ارزیابی ایمونولوژیک: بررسی اتوانتی‌بادی‌ها (ANCA، ANA، آنتی‌فسفولیپید)، کمپلمان (C۳، C۴)، سیتوکین‌های التهابی (۹، ۳۴).

۲.۱.۷. راهبردهای درمانی:

الف) درگیری خفیف تا متوسط:

• کورتیکواستروئیدها: کورتیکواستروئیدها: پردنیزولون خوراکی با دوز ۱-۲ mg/kg/day به مدت ۲-۴ هفته با کاهش تدریجی طی ۸-۶ هفته (۴۲).

• ایمونوگلوبولین وریدی (IVIG): با دوز ۲ g/kg برای موارد مقاوم به کورتیکواستروئید یا با درگیری عروق کرونر (۴۱).

ب) درگیری شدید یا تهدیدکننده حیات:

• پالس متیل‌پردنیزولون: ۳۰ mg/kg/day (حداکثر ۱ گرم) به مدت ۳-۵ روز برای موارد با شوک یا اختلال عملکرد بطنی شدید (۲۵).

• آنتاگونیست‌های IL-۱ (آناکینرا): ۲-۴ mg/kg/day زیرجلدی برای موارد مقاوم با مشخصات inflammasome غالب (۴۳).

• آنتی‌بادی مونوکلونال ضد IL-۶ (توسیلیزومب): برای موارد با مشخصات طوفان سیتوکینی (۴۴).

پایش و پیگیری:

• اکوکاردیوگرافی هفتگی در ماه اول، سپس هر ۲-۴ هفته تا ۳ ماه

• ارزیابی عملکرد کلیوی و کبدی ماهانه

• پایش رشد و تکامل در کودکان دریافت‌کننده درمان‌های طولانی‌مدت (۱۳)

۲.۷. مدیریت تظاهرات آلرژیک در سندرم پساکووید-

۱۹

۱.۲.۷. ارزیابی جامع آلرژی:

• تست‌های پوستی پریک برای آلرژن‌های استنشاقی و غذایی

• اندازه‌گیری IgE توتال و اختصاصی

• تست تحریک برونشی با متاکولین در موارد شک به آسم

۲.۲.۷. مدیریت فوریت‌های آلرژیک:

- آموزش استفاده از اپی‌نفرین برای واکنش‌های آنافیلاکتیک

- برنامه عمل نوشته شده برای فوریت‌های آلرژیک

- پایش منظم عملکرد ریوی با اسپرومتری

۸. نقش واریانت‌های ویروس، واکسیناسیون و

پیش‌آگهی

شواهد اولیه نشان می‌دهند که با ظهور واریانت‌های جدید مانند Omicron که با بیماری حاد خفیف‌تری همراه هستند، ممکن است بروز و شدت PASC در کودکان کاهش یابد (۱۲). علاوه بر این، واکسیناسیون ضد کووید-۱۹ به عنوان یک عامل محافظتی بالقوه مطرح شده است. اگر داده‌های کودکان در این زمینه هنوز محدود است، اما منطقی است که فرض کنیم واکسیناسیون با کاهش بروز و شدت عفونت حاد، می‌تواند به کاهش بار کلی سندرم پساکووید-۱۹ در جمعیت کودکان کمک کند (۱۲، ۴۹). مطالعات ۲۰۲۵ نشان‌دهنده کارایی ۵۰ درصدی واکسیناسیون در کاهش PASC در نوجوانان است (۲۷). پیش‌آگهی کلی بهبود یافته است، اما در موارد عفونت مجدد، خطر پایداری علائم افزایش می‌یابد (۲).

نتیجه‌گیری

سندرم پس از کووید-۱۹ یک عارضه واقعی، پیچیده و چندسیستمی از عفونت SARS-CoV-2 در کودکان و نوجوانان است که می‌تواند تأثیر عمیقی بر سلامت فیزیکی، روانی و کیفیت زندگی بیماران داشته باشد. تظاهرات آن بسیار متنوع است، اما

- اندازه‌گیری تریپتاز سرمی برای بررسی فعال‌سازی ماست سل‌ها (۳۹)

راهبردهای درمانی مرحله‌ای:

مرحله اول: مداخلات پایه و تغییر سبک زندگی

- حذف آلرژن: شناسایی و اجتناب از آلرژن‌های محرک

- رژیم غذایی کم‌هیستامین: حذف غذاهای تخمیر شده، غذاهای دریایی، گوجه فرنگی، آووکادو

- بازتوانی ریوی: تمرینات تنفسی تحت نظارت برای بهبود عملکرد ریوی (۴۵)

مرحله دوم: درمان‌های دارویی خط اول

- آنتی‌هیستامین‌های نسل دوم: ستیریزین یا لوراتادین با دوز استاندارد (۳۹)

- کورتیکواستروئیدهای استنشاقی: برای کنترل آسم و رینیت آلرژیک

- مهارکننده‌های لکوترین: مونتلوکاست برای آسم و کهیر (۴۶)

مرحله سوم: درمان‌های تخصصی برای موارد مقاوم

- اومالیزوماب: برای آسم شدید آلرژیک و کهیر مزمن و حدود ۳۰۰-۱۵۰ mg هر ۴ هفته بر اساس وزن و سطح IgE (۴۷)

- آنتی IgE درمانی: برای موارد با سطوح بسیار بالای IgE (۴۸)

است. چنین پژوهش‌هایی نه تنها درک بهتری از پاتوفیزیولوژی ارائه می‌دهند، بلکه پایه‌ای برای توسعه راهبردهای پیشگیری (مانند واکسیناسیون تقویت‌شده و جلوگیری از عفونت مجدد) و پروتکل‌های درمانی هدفمند و چندرشته‌ای (مانند تعدیل‌کننده‌های ایمنی خاص و برنامه‌های بازتوانی) خواهند بود (۱۰). در نهایت، غربالگری، تشخیص به موقع و مدیریت حمایتی و تخصصی برای کودکان مبتلا به PASC حیاتی است تا از پیامدهای ماندگار این بیماری بر رشد، شکوفایی و سلامت روانی آنان جلوگیری شود. با توجه به تفاوت‌های PASC در کودکان نسبت به بزرگسالان (مانند علائم خفیف‌تر اما پایدارتر)، نیاز به راهنماهای بالینی اختصاصی برای اطفال احساس می‌شود (۳).

علائم عصبی-مغزی (مانند خستگی، مه مغزی و سردرد) و در مواردی تظاهرات واسکولیتی (به ویژه در قالب MIS-C) از چالش‌برانگیزترین موارد هستند. مکانیسم‌های ایمونولوژیک زمین‌ساز PASC ریشه در یک پاسخ التهابی مزمن، اختلال در تعادل و عملکرد لنفوسیت‌های T و B، فعال‌سازی مداوم سلول‌های ایمنی ذاتی (نوتروفیل‌ها، ماکروفاژها، ماست سل‌ها) و تولید اتوآنتی‌بادی‌ها دارد. این نابسامانی ایمنی نه تنها علائم کلاسیک را توجیه می‌کند، بلکه زمینه‌ساز بروز یا تشدید واکنش‌های آلرژیک و بیماری‌های خودایمنی نیز هست (۶، ۹). مطالعات جدید در سال ۲۰۲۵ تأکید می‌کنند که PASC در کودکان ممکن است با اختلالات متابولیک و پروتئومیک همراه باشد، که این امر نیاز به رویکردهای تشخیصی نوین مانند پروفایلینگ متابولیک را برجسته می‌کند (۷). برای پیشرفت در این زمینه، انجام مطالعات آینده‌نگر با طراحی قوی، تعاریف استاندارد، گروه‌های کنترل مناسب و پیگیری طولانی‌مدت برای ردیابی تحولات ایمونولوژیک و بالینی ضروری

۱. Göttinger F, Santiago-García B, Noguera-Julián A, Lanaspá M, Lancella L, Carducci FIC, et al. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. *The Lancet Child & Adolescent Health*. 2020;4(9):653–61.

۲. Zhang B, Wu Q, Jhaveri R, Zhou T, Becich MJ, Bisyuk Y, et al. Long COVID associated with SARS-CoV-2 reinfection among children and adolescents in the omicron era (RECOVER-EHR): a retrospective cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2025.

۳. Coughtrey A, Pereira SMP, Ladhani S, Shafran R, Stephenson T. Long COVID in children and young people: then and now. *Current Opinion in Infectious Diseases*. 2025;38(5):487–92.

۴. Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, Relan P, Diaz JV. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *The Lancet infectious diseases*. 2022;22(4):e102–e7.

۵. Buonsenso D, Munblit D, De Rose C, Sinatti D, Ricchiuto A, Carfi A, et al. Preliminary evidence on long COVID in children. *Acta Paediatrica (Oslo, Norway: 1992)*. ۲۰۲۰;۲۰۸(۷):۱۱۰۰–۱۱۰۱.

۶. Lawler NG, Yonker LM, Lodge S, Nitschke P, Leonard MM, Gray N, et al. Children with Post COVID-19 Multisystem Inflammatory Syndrome Display Unique Pathophysiological Metabolic Phenotypes. *Journal of proteome research*. 2025.

۷. Perestiuk V, Kosovska T, Volianska L, Boyarchuk O. Prevalence and duration of clinical symptoms of pediatric long COVID: findings from a one-year prospective study. *Frontiers in Pediatrics*. 2025;13:1645228.

۸. Gross RS, Thaweethai T, Salisbury AL, Kleinman LC, Mohandas S, Rhee KE, et al. Characterizing Long COVID Symptoms During Early Childhood. *JAMA pediatrics*. 2025.

۹. Miller CM, Borre C, Green A, Funaro M, Oliveira CR, Iwasaki A. Postacute sequelae of COVID-19 in pediatric patients within the united States :A scoping review. *American Journal of Medicine Open*. 2024;12:100078.

۱۰. Noij LC, Lap CR, Luijten MA, Hashimoto S, Teela L, Oostrom KJ, et al. Quality of life and mental health in children with long COVID. *Communications Medicine*. 2025;5(1):271.

۱۱. Mandel H, Yoo YJ, Allen AJ, Abedian S, Verzani Z, Karlson EW, et al. Long COVID Incidence Proportion in Adults and Children Between 2020 and 2024: An EHR-Based Study

- From the RECOVER Initiative. *Clinical Infectious Diseases*. 2025:ciaf046.
- 12 Esposito S, Deolmi M, Ramundo G, Puntoni M, Caminiti C, Principi N. True prevalence of long COVID in children: A narrative review. *Frontiers in Microbiology*. 2023;14:1225952.
- 13 Heidar Alizadeh A, Nurchis MC, Garlasco J, Mara A, Pascucci D, Damiani G, et al. Pediatric post COVID-19 condition: an umbrella review of the most common symptoms and associated factors. *European journal of public health*. 2024;34(3):517–23.
- 14 Toepfner N, Brinkmann F, Augustin S, Stojanov S, Behrends U. Long COVID in pediatrics—epidemiology, diagnosis, and management. *European Journal of Pediatrics*. 2024;183(4):1543–53.
- 15 Memar EHE, Heidari M, Ghabeli H, Pourbakhtyaran E, Haghighi R, Hosseiny SMM, et al. Neurologic Manifestations of Coronavirus Disease 2019 in Children: An Iranian Hospital-Based Study. *Archives of Iranian medicine*. 2023;26(3):166.
- 16 Putri ND, Laksanawati IS, Husada D, Kaswandani N, Prayitno A, Triasih R, et al. A systematic review of post COVID-19 condition in children and adolescents: Gap in evidence from low-and-middle-income countries and the impact of SARS-CoV-2 variants. *PloS one*. 2025;20(3):e0315815.
- 17 Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Beckers E, Mustin V, Ducarme M, Journe F, et al. Prevalence and 6-month recovery of olfactory dysfunction: a multicentre study of 1363 COVID-19 patients. *Journal of internal medicine*. 2021;290(2):451–61.
- 18 Arunachalam PS, Wimmers F, Mok CKP, Perera RA, Scott M, Hagan T, et al. Systems biological assessment of immunity to mild versus severe COVID-19 infection in humans. *Science*. 2020;369.20–1210.(1008)
- 19 Wallukat G, Hohberger B, Wenzel K, Fürst J, Schulze-Rothe S, Wallukat A, et al. Functional autoantibodies against G-protein coupled receptors in patients with persistent Long-COVID-19 symptoms. *Journal of Translational Autoimmunity*. 20.4:100100;21
- 20 Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(2):120–8.
- 21 Gaebler C, Wang Z, Lorenzi JC, Muecksch F, Finkin S, Tokuyama M, et al. Evolution of antibody immunity to SARS-CoV-2. *Nature*. 2021;591(7851):639–44.
- 22 Guedj E, Champion J, Dudouet P, Kaphan E, Bregeon F, Tissot-Dupont H, et al. 18F-FDG brain PET hypometabolism in patients with long COVID. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2021;48(9):2823–33.
- 23 Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *The Lancet*. 2020;395(10237):1607. A–
- 24 Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, Rosenthal EM, Muse A, Rowlands J, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children in New York State. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(4):347–58.
- 25 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. *The Lancet*. 2020;395(10239):1771–8.
- 26 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.
- 27 Sancho-Shimizu V, Brodin P, Cobat A, Biggs CM, Toubiana J, Lucas CL, et al. SARS-CoV-2–related MIS-C: A key to the viral and genetic causes of Kawasaki disease? *Journal of Experimental Medicine*. 2021;218(6):e20210446.
- 28 Zheng M, Karki R, Williams EP, Yang D, Fitzpatrick E, Vogel P, et al. TLR2 senses the SARS-CoV-2 envelope protein to produce inflammatory cytokines. *Nature immunology*. 2021;22(7):829–38.
- 29 Consiglio CR, Cotugno N, Sardh F, Pou C, Amodio D, Rodriguez L, et al. The immunology of multisystem inflammatory syndrome in children with COVID-19. *Cell*. 2020;183(4):968–81. e7.
- 30 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. e14.
- 31 Skendros P, Mitsios A, Chrysanthopoulou A, Mastellos DC, Metallidis S, Rafailidis P, et al. Complement and tissue factor–enriched neutrophil extracellular traps are key drivers in COVID-19 immunothrombosis. *The Journal of clinical investigation*. 2020;130(11):6151–7.
- 32 Zuo Y, Yalavarthi S, Shi H, Gockman K, Zuo M, Madison JA, et al. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI insight*. 2020;5(11):e138999.
- 33 Veras FP, Pontelli MC, Silva CM, Toller-Kawahisa JE, de Lima M, Nascimento DC, et al. SARS-CoV-2–triggered neutrophil extracellular traps mediate COVID-19 pathology. *Journal of Experimental Medicine*. 2020;217(12):e20201129.
- 34 Ramaswamy A, Brodsky NN, Sumida TS, Comi M, Asashima H, Hoehn KB, et al. Immune dysregulation and autoreactivity correlate with disease severity in SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children. *Immunity*. 2021;54(5):1083–95. e7.
- 35 Porritt RA, Paschold L, Rivas MN, Cheng MH, Yonker LM, Chandnani H, et al. HLA class I–associated expansion of TRBV11-2 T cells in multisystem inflammatory syndrome in children. *The Journal of clinical investigation*. 2021;131.(10)
- 36 Chen Z, John Wherry E. T cell responses in patients with COVID-19. *Nature Reviews Immunology*. 2020;20(9):529–36.
- 37 Vella LA, Giles JR, Baxter AE, Oldridge DA, Diorio C, Kuri-Cervantes L, et al. Deep immune profiling of MIS-C demonstrates marked but transient immune activation compared with adult and pediatric COVID-19. *Science immunology*. 2021;6(57):eabf7570.
- 38 Carter MJ, Fish M, Jennings A, Doores KJ, Wellman P, Seow J, et al. Peripheral immunophenotypes in children with multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 infection. *Nature medicine*. 2020;26(11):1701–7.
- 39 Wechsler JB, Butuci M, Wong A, Kamboj AP, Youngblood BA. Mast cell activation is associated with post-acute COVID-19 syndrome. *Allergy*. 2021;77(4):1288.
- 40 Weisberg SP, Connors TJ, Zhu Y, Baldwin MR, Lin W-H, Wontakal S, et al. Distinct antibody responses to SARS-CoV-2 in children and adults across the COVID-19 clinical spectrum. *Nature immunology*. 2021;22(1):22–21.
- 41 Yonker LM, Gilboa T, Ogata AF, Senussi Y, Lazarovits R, Boribong BP, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children is driven by zonulin-dependent loss of gut mucosal barrier. *The Journal of clinical investigation*. 2021;131(14).
- 42 Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, Gorelik M, Lapidus SK, Bassiri H, 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 :¹version 3. *Arthritis & Rheumatology*. 2022;74(4):e1–e20.
- 43 Hentgen V, Vinit C, Fayand A, Georjin-Lavialle S. The use of interleukine-1 inhibitors in familial Mediterranean fever patients: a narrative review. *Frontiers in Immunology*. 2020;11:971.

.٤٤ Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2020;117(20):10970–5.

.٤٥ Reese I, Schäfer C, Kleine-Tebbe J, Ahrens B, Bachmann O, Ballmer-Weber B, et al. Non-celiac gluten/wheat sensitivity (NCGS)—a currently undefined disorder without validated diagnostic criteria and of unknown prevalence: Position statement of the task force on food allergy of the German Society of Allergology and Clinical Immunology (DGAKI). *Allergo journal international*. 2018;27(5):147–51.

.٤٦ Bousquet J, Humbert M, Gibson PG, Kostikas K, Jaumont X, Pfister P, et al. Real-world effectiveness of omalizumab in severe allergic asthma: a meta-analysis of observational studies. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2021;9(7):2702–14.

.٤٧ Burch J, Griffin S, McKenna C, Walker S, Paton J, Wright K, et al. Omalizumab for the treatment of severe persistent allergic asthma in children aged 6–11 years: a NICE single technology appraisal. *Pharmacoeconomics*. 2012;30(11):991–1004.

.٤٨ Chipps BE, Lanier B, Milgrom H, Deschildre A, Hedlin G, Szeffler SJ, et al. Omalizumab in children with uncontrolled allergic asthma: review of clinical trial and real-world experience. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2017;139(5):1431–44.

.٤٩ Razzaghi H, Forrest CB, Hirabayashi K, Wu Q, Allen AJ, Rao S, et al. Vaccine effectiveness against long COVID in children. *Pediatrics*. 2024;153(4):e2023064446.