

Çocuklarda COVID-19 ve MIS-C ile İlişkili Oral Semptomlar

Oral Symptoms Associated with COVID-19 and MIS-C in Children

Gülser KILINÇ

<https://orcid.org/0000-0001-9714-7321>

Saime Esin GÜNEY

<https://orcid.org/0000-0001-9714-7321>

Gülçin BULUT

<https://orcid.org/0000-0001-9714-7321>

Dokuz Eylül Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Çocuk Diş Anabilim Dalı, İzmir

Atıf/Citation: Kılınç, G., Güney, S.E., Bulut, G., (2024). Çocuklarda COVID-19 ve MIS-C ile İlişkili Oral Semptomlar. Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi, 2024; 45_1, 63-68.

ÖZ

Çocuklarda Multisistem İnflamatuar Sendrom (MIS-C), 2019 Koronavirüs Hastalığı (COVID-19) ile ilişkili olan yeni ve tehlikeli bir çocukluk hastalığıdır. Pediatrik hastalarda, SARS-CoV-2 genellikle hafif semptomlarla görülüyor olsa da, hastaların küçük bir bölümünde, MIS-C ile ilişkili çoklu organ yetmezliğine bağlı yoğun bakım ihtiyacı olabilir. Bu dönemde COVID-19 ve MIS-C geçiren çocuk hastalarda oral lezyonlar görülmektedir. Etkilenen en yaygın bölgeler dil, yanak mukozası ve dudaklardır. Oral bulgular önemli özelliklerdir ve bu hastalığın tanı ve tedavisinde rol oynayabilir. Bu derlemede COVID-19 ve MIS-C'li çocuklarda oral mukozal lezyonlar özetlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, MIS-C, Oral Semptomlar

ABSTRACT

Multisystem Inflammatory Syndrome in children (MIS-C) is a new dangerous childhood disease that is temporally associated with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). SARS-CoV-2 in pediatric patients usually present with mild symptoms, however a small proportion of them may require intensive care due to multiorgan failure related to MIS-C. During the course of the disease of COVID-19 and MIS-C, oral lesions are observed in pediatric patients. Oral lesions are seen in pediatric patients who have had COVID-19 and MIS-C during this period. The most common affected sites are the tongue buccal mucosa and lips. Oral manifestations are important features and may play a part in the diagnosis and management both of the diseases. This review article summarises the oral mucosal lesions in children with COVID-19 and MIS-C.

Keywords: COVID-19, MIS-C, Oral symptoms

Sorumlu yazar/Corresponding author*: gulser.kilinc@deu.edu.tr

Başvuru Tarihi/Received Date: 16.03.2022

Kabul Tarihi/Accepted Date: 26.01.2023

GİRİŞ

Aralık 2019'da, Çin'in Wuhan şehrinde ikamet eden bir grup hastanın yakalandığı açıklanamayan viral pnömoni, kısa süre sonra Koronavirüs Hastalığı (COVID-19) olarak isimlendirildi ve 3 ay içerisinde 200'den fazla ülkede hızla yayılım gösterdi.¹ Ocak 2020'de ise, Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüs 2 (SARS-CoV-2), devam eden pandeminin sorumlu patojeni olarak tanımlandı.²

COVID-19'un en sık görülen semptomları ateş, baş ağrısı, boğaz ağrısı, nefes darlığı, kuru öksürük, karın ağrısı, kusma ve ishaldir.² Yapılan çalışmalarda kardiyovasküler sistem, gastrointestinal sistem ve böbrekler gibi solunum yolu dışında bir çok organa zarar verebilecek karmaşık bir hastalıkla karşı karşıya kalındığı bildirildi.³ Çalışmalar hastalığın belirtileri arasında oral kavitede de değişiklikler gözlemlendiğini belirtmektedir.⁴⁻⁶ SARS-CoV-2 enfeksiyonunun oral bulgularının pato-fizyolojisi tam olarak bilinmemekle beraber, SARS-CoV-2 için bilinen bir reseptör olan Anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE 2) reseptörünün, özellikle dilin dorsumu, bukkal mukoza, damak ve tükürük bezleri üzere oral mukozada bulunduğu belirlenmiştir.^{5,6}

ACE 2 reseptörlerinin ağız dokularındaki mevcudiyeti, oral kavitenin SARS-CoV-2'nin giriş alanı olduğunun düşünülmesine neden olmuştur.⁷ Giacomelli ve ark.⁸ tarafından asemptomatik/semptomatik hastaların %91'inde hastalığın erken dönemlerinde tat ve koku duyusu kaybı bildirilmiş ve semptomun kalıcı olduğu rapor edilmiştir. Ateş ve diğer semptomlardan önce tat alma duyusunda kayıp oluşabilmesi, ağız mukozasının SARS-CoV-2 için başlangıç enfeksiyon sahası olabileceği hipotezini desteklemektedir.

COVID-19 pandemisinin başlangıcında, virüs bulaşmış çocukların semptomlarının yetişkinlere kıyasla çok

daha hafif olduğu öne sürülmüştür.⁹ Bununla birlikte, Nisan 2020'de Birleşik Krallık'tan gelen raporlarda, virüsle ilişkisi bulunan çocuklarda yeni bir hiperinflamatuar hastalık tespit edilmiş ve bu durum, Çocuklarda Multisistem İnflamatuar Sendrom (MIS-C) olarak adlandırılmıştır.¹⁰ MIS-C'nin erken belirtilerinden biri hafif oral ülserasyonlardır, ancak hastalığın ilerlemesi çeşitli organ sistemlerinin inflamasyonu gibi ciddi durumlara yol açabilir ve bazı durumlarda mortalite ile sonuçlanabilir.^{6,10,11}

MIS-C, klasik olarak ateş ve gastrointestinal semptomların yanı sıra oral mukozal değişiklikler, deri döküntüleri ve konjonktivit gibi vücudun inflamatuvar değişiklikleriyle kendini göstermektedir.¹² Semptomlar, Kawasaki Hastalığı (KD) veya Toksik Şok Sendromu (TSS)'nunkilere benzemesine rağmen, gastrointestinal semptomlar ve miyokard disfonksiyonu MIS-C'de daha yaygındır. En önemli ayırıcı tanı SARS-CoV-2 ile enfekte olma durumudur. Ancak, MIS-C'li hastaların sadece %45'inde Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) testi pozitif sonuç vermiştir. Bu oran beklenenden daha düşük olsa da, hastaların %75'inde SARS-Cov-2 antikorunun tespit edilmesi, MIS-C teşhisi konan çocukların önceki, mevcut veya henüz tedavi edilmemiş koronavirüs enfeksiyonu ile ilişkili olduğunu göstermektedir.¹²

COVID-19 ve MIS-C Hastalarında Görülen Oral Bulgular

Otoimmün, hematolojik, endokrin ve neoplastik hastalıklar gibi birçok sistemik hastalık oral belirtiler göstermektedir. Ancak günümüzde COVID-19'un neden olduğu oral komplikasyonlar hakkında çok az bilgi mevcuttur.^{3,13} Bu konu hakkında, literatürdeki klinik araştırma, olgu raporları ve sentez çalışmaları Tablo 1, Tablo 2 ve Tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 1: Klinik çalışmalarda COVID-19 ve/veya MIS-C'de Görülen Oral Bulgular

Araştırmacı	Ortalama yaş	Örneklem sayısı(N)	Görülen oral lezyonlar (N-%)
Rekthman ve ark. ¹⁵	1.75 – 16	31	Fissürlü dudaklar (5, %16.1) Lingualpapilladainflamasyon (2,%6.5)
Bardellini ve ark. ¹⁶	4.2 ± 1.7	27	Hiperemikfarenks (10, %37) Oral psödömembranöz kandidiyazis (2, %7.4) Pash dil (2, %7.4) Coğrafik dil (1, %3.7)
Halepas ve ark. ¹⁷	1 – 20	47 Tümü MIS-C hastaları	Labial mukozada ödem, hiperemi ve fissür (23, %48.9) Oral kavitede spesifik olmayan değişiklikler (7, %14.9) Çilek dil (5, %10.6)
Whittaker ve ark. ¹⁹	9.4	58	Oral mukozada değişiklikler (17,%29.3) Kırmızı çatlak dudaklar
Falah ve ark. ²⁰	6	10	Dudaklar ve oral kavitede spesifik olmayan değişiklikler (n=9, %90)
Verdoni L ve ark. ³²	7.5	10	Oral mukozada değişiklikler (1, %10) Dilde şişlik (1, %10)
Dufort E. ve ark. ³⁵	0-20 yaş	99	Oral mukozada değişiklikler (27,%27.3)
Lee P ve ark. ³⁶	8.6	28	Mukozit (7,%25)
Miller J ve ark. ³⁷	8.8	44	Oral mukozada değişiklikler (23,%52.3)
Pouletty M ve ark. ³⁸	9.1	16	Oral mukozada değişiklikler (14,%87.5)

Tablo 2: Olgu çalışmalarında COVID-19 ve/veya MIS-C’de Görülen Oral Bulgular

Araştırmacı	Olgu sayısı	Yaş	Oral Semptomlar
Labé ve ark. ²¹	1	6	Diffüzgingival erozyonlar, Erozivkeilitis
Cant ve ark. ²²	1	9	Labial ödem, oral ülserasyon
Rivera-Figueora ve ark. ²³	1	5	Kawasaki Benzeri Hastalık
Aghazadeh ve ark. ²⁴	1	9	Herpetiformaftöz lezyonlar
Mazzotta ve ark. ²⁵	1	9	Keilitis, glossitis
Jones ve ark. ²⁶	1	6	Kawasaki Benzeri Hastalık (Lingualpapillalardainflamasyon)

Tablo 3: Sistematik derlemelerde COVID-19 ve/veya MIS-C’de Görülen Oral Bulgular

Araştırmacı	Ortalama yaş	Örneklem sayısı(N)	COVID-19 ve MIS-C görülen oral lezyonlar (N-%)
Sofi-Mahmudi ve ark. ³	9 – 90	226	Kserostomi (75, %33) Tat alma bozukluğu (71, %31) Psödomembranöz kandidiyazis (67, %29) Dil hissindeki değişiklikler (48, %21) Ülserasyon (28, %12) Çiğneme sırasında kas ağrısı (15, %0.6) Oral kavitede ödemler (10, %0.4) Herpetik lezyonlar (6, %0.2)
Ahmed ve ark. ⁶	9.3 ± 0.5	662	Keilitis (216, %32.6) Dil ödemi (31, %4.7)
Bhujel ve ark. ¹⁴	3 ay – 20 yaş	84	Hiperemik ve ödemli dudaklar (23, %27.3) Oral kavitede spesifik olmayan değişiklikler (16, %19) Çilek dil (5, %6) Oral psödomembranöz kandidiyazis (2, %2) Pash dil (2, %2) Coğrafik dil (1, %1)
Naka ve ark. ¹⁸	8 -12	452 (8 vaka serisi)	Labial mukozada hiperemi, diğer mukozal değişiklikler (185, %25-87)

Bugüne kadar yapılmış birçok araştırma ve olgu sunumunda COVID-19 ve MIS-C hastalığı geçiren çocuklarda ve erişkinlerde çeşitli oral bulgular görüldüğü bildirilmiştir.¹⁴⁻³⁴ Bunlar tat alma bozuklukları, kserostomi ve halitozis, çeşitli oral ülserasyonlar, deskuamatif gingivitis ve gingival inflamasyonlar, nekrotizan periodontal hastalıklar, parotitis ve sialadenit, vezikülobüllöz lezyonlar, fissürlü veya depapilladil, spontan hemoraji, hiperemik farinks, peteşi veya kandidiyazis gibi fırsatçı enfeksiyonlardır.^{3,14,27-34} Hatta çilek dil, pash dil, coğrafik dil, fissürlü dil ve makroglossi bulguları bir 'covid dili' terminolojisine yol açmıştır.^{8,14,17,31}

COVID-19 veya MIS-C geçiren çocuk hastalarda oral bulguların görülme oranı %10-87 arasında değişmekte olup, MIS-C hastalarında bu oranın daha yüksek olduğu belirtilmiştir.^{3,6,14-26,32,35-38}

Başlangıçta Kawasaki hastalığı (KD) ve koronavirüs enfeksiyonu arasında potansiyel ilişki olduğu düşünülmüştür. KD’de, dudaklarda eritem, eksfoliasyon, hemoraji ve çilek dil gibi oral kavite değişiklikleri görülmektedir. KD, COVID-19 ile ilişkili olarak ortaya çıktığında, klinik belirtilerinin literatürde bildirilen klinik özelliklerden daha kötü olduğu tespit edilmiş ve bu

nedenle, bu vakalar ‘‘Kawasaki Benzeri Hastalık’’ olarak rapor edilmiştir.³²

Sofi-Mahmudi ve ark.³ yaşları 9-90 arasında değişen 226 vakanın değerlendirildiği çalışmalarında, 170’ten fazla vakada oral semptomlarının ortaya çıktığını ve semptomların hastalığın başlamasından ortalama 7.21 gün (10-42 gün aralığında) sonra ortaya çıktığını, 42 vakada kendiliğinden veya basit tedavilerle üç hafta içinde iyileştiğini bildirmişlerdir.

Zaheer ve ark.³⁰ yaptıkları çalışmada, MIS-C ve COVID-19 tanımlı çocuk hastaların oral bulgularını değerlendirmişlerdir. Çalışma ocak 2020 ile ocak 2021 tarihleri arasında kaydedilmiş 1274 vakanın verileri toplanmış ve MIS-C’li bir hasta hariç tüm hastalarda oral lezyon bildirmişlerdir. En çok etkilenen oral bölgeler dudaklar ve dildir, en sık görülen semptomlar ise keilitis, hiperemik mukozal membranlar ve dil ödemi olarak belirtilmiştir.

Labé P ve ark.²¹ Fransa’da yayınladıkları olgu raporunda, gelişen ağırlı keilitis nedeniyle hastaneye kaldırılan altı yaşındaki erkek hastada, ekstremitelerde döküntü, diffüzgingival erozyonlar ve konjonktivit kaydetmişlerdir.

Benzer şekilde Halepas ve ark.¹⁷ COVID-19 sebebiyle hastaneye başvuran ve MIS-C tanısı almış 47 çocuk hastada yaptıkları çalışmada, hastaların %55,3'ünde oral ve orofaringeal bulgular kaydedilmişlerdir. Bu hastaların 23'ünde (%48,9) labial mukozasında ödem, hiperemi, 5'inde (%10,6) çilek dil, ve 7'sinde (%14,9) diğer oral bulgular saptadıklarını rapor etmişlerdir. Diğer oral bulgular, ağızda vezikül ve yara, labial mukozada tanımlanamayan lezyon, oral kavitede generalize ağrı, posterior orofaringeal eritem, gülüş asimetrisi ve dilde deviasyondur. Araştırmacılar asimetri ve deviasyonun MIS-C'nin karakteristik özelliklerinden biri olan kranial sinir felci sebebiyle olabileceğini belirtmişlerdir. Kranial sinir felci bu çalışmaya katılan altı hastada görülmüş ve bunların dördünde oral ve orofaringeal bulgular kaydedilmiştir.¹⁷

Cant ve ark.²² İngiltere'de, dokuz yaşındaki çocuk hastanın iki hafta içinde, iki kez tekrarlayan labial ödem ve ülserasyon sebebiyle, Çocuk Diş Hekimliği Bölümü'ne muayeneye getirildiğini ve bu şikayetleri takiben ateş, halsizlik ve gastrointestinal sıkıntıların ortaya çıktığını bildirmişlerdir. Hasta oral semptomların gerilemesine rağmen, genel durumu kötüleşmesi sebebiyle, yoğun bakıma yatırılmış ve MIS-C tanısı konulmuştur. Araştırmacılar oral ülserasyon sebebiyle aynı hastaneye sekiz çocuğun daha başvurduğunu ve bu hastalara MIS-C tanısı konulduğunu bildirmişlerdir. Oral ülserasyonun MIS-C tanısının erken belirtisi olabileceğini ve ardından gastrointestinal sisteminde ve başka bölgelerde inflamatuvar değişikliklerin buna katıldığını düşündüklerini belirtmişlerdir. Kanımızca elde edilen bilgiler ve literatür taramaları doğrultusunda, COVID-19 ve MIS-C'li hastalarda bildirilen benzer oral lezyonların nedenleri konusunda, daha detaylı testlere ihtiyaç vardır.

Oral Semptomların Etiyolojisi

Dudaklar, ağız, dil, SARS-CoV-2 ile ilk temas eden yerlerden biri olması nedeniyle, özellikle hastalığın çoklu organ tutulumu göz önüne alındığında, oral mukozal lezyonların COVID-19'un ilk belirtisi olabileceği öne sürülmektedir.^{3,5,7,14,17,36} COVID-19 ile ilişkili oral semptomlar, etiyojilerine göre üç ana grupta toplanmaktadır.^{33,36} Birincisi SARS-COV-2 enfeksiyonu dışında muhtemel sebepler kategorisine, entübasyondan ve diğer invaziv prosedürlerden nedeniyle oluşan iyatrojenik lezyonlar,^{34,39,40} ilaç reaksiyonları⁴¹ ve *Candida albicans* veya *Herpes simplex*^{42,43} ile oluşan fırsatçı enfeksiyonlardır. İkincisi, MIS-C gibi çoklu organ sendromları,⁴⁴ üçüncü grup ise oral lezyonlar ve tükürük bezi tutulumları gibi doğrudan SARS-CoV-2 enfeksiyonunun neden olan semptomlardır.⁴⁴ Ayrıca COVID-19'daki oral belirtiler kötü ağız hijyeni ve periodontal problemlerin varlığının etkili olduğu belirtilmektedir.^{36,44}

Reaktivasyonlar ve koenfeksiyonlarla birlikte bugüne kadar toplam yüz COVID-19 hastasının bildirildiği çalışmanın mevcut verilerine göre, bu lezyonların doğrudan SARS-CoV-2 enfeksiyonunun sonucu veya stres, koenfeksiyon, ilaç reaksiyonlarının sonucu oluştuğunu belirlemenin mümkün olmadığı belirtilmektedir.⁴⁴

Diş Hekimlerinin COVID-19 ve MIS-C Tanısındaki Rolü

Çocuklarda görülen oral mukozal lezyonların, COVID-19 ve MIS-C hastalıklarının belirtisi olduğunu belirten çalışmalar çoğunluktadır.^{14,17,30,44} Oral mukozal değişiklikler, MIS-C hastalığının tanı kriterlerinden biridir.¹² Diş hekimleri, MIS-C'nin ilk tanısında potansiyel olarak önemli bir rol oynayabilir.¹⁷ COVID-19'lu hastaların oral mukozasında ACE2 reseptörlerinin ve tükürüklerinde viral partiküllerin saptanması, oral lezyon olasılığını desteklemektedir.³⁰

Tüm bu bilgiler, erken tanı ve uygun tedavi için bu hastaların bakımıyla ilgilenen sağlık profesyonelleri tarafından yapılacak oral tarama ihtiyacını vurgulamaktadır.² Aynı zamanda çocuk diş hekimlerinin rutin muayene ve tedavi işlemleri sırasında COVID-19 ve MIS-C'li hastalarla karşılaşma ihtimalleri oldukça yüksektir.⁴⁴ Oral semptomların MIS-C'nin ilk belirtilerinden olduğu düşünüldüğünde, yatarak tedavi gören hastaların oral mukozalarında zor farkedilen değişiklikleri değerlendirmek için çocuk diş hekimlerine danışılabilir. Aynı zamanda diş hekimleri, MIS-C ile ilişkili olmayan değişimleri saptama konusunda da önemli rol sahibi olabilirler.¹⁷

SONUÇ

Çocuklarda COVID-19'da oral belirtiler olasılığının farkında olmak, hastalık belirti ve semptomlarının çeşitliliğini netleştirmek için oldukça önemlidir. Diş hekimleri, özellikle pandemi koşullarında; oral ülserasyon, keilitis, labial ödem ve lingual patolojiler gibi oral lezyonlar ile başvuran çocuklara karşı daha dikkatli olmalıdır. Anamnez alırken ateş, halsizlik, gastrointestinal şikayetler ve solunum yolu enfeksiyonu bulguları gibi genel sistemik sağlık durumuna ait bulgular ve SARS-CoV-2 enfeksiyonu geçirmiş olma ya da temaslı olma durumları ayrıntılı sorgulanmalıdır.

Diş hekimleri COVID-19 ve/veya MIS-C tanılı olsun olmasın tüm çocuk hastalara karşı enfeksiyon önlemleri alınmalı, kişisel koruyucu ekipmanlar dikkatle kullanılmalı ve gerek tanı gerekse tedavi sürecinde hastalığın genel tedavisini üstlenen hekimlerle birlikte çalışılmalıdır.

KAYNAKLAR

- 1- Harahwa TA, Lai Yau TH, Lim-Cooke MS et al. The optimal diagnostic methods for COVID-19. *Diagnosis* 2020; 7: 349-356.
- 2- Seirafianpour F, Sodagar S, Pour Mohammad A et al. Cutaneous manifestations and considerations in COVID-19 pandemic: A systematic review. *Dermatol Ther* 2020; 33: 1-22.
- 3- Sofi-Mahmudi A: Patients with COVID-19 may present some oral manifestations. *Evid Based Dent* 2021; 22: 80-81.
- 4- Freni F, Meduri A, Gazia F et al. Symptomatology in head and neck district in coronavirus disease (COVID-19): A possible neuroinvasive action of SARS-CoV-2. *Am J Otolaryngol* 2020; 41: 1-7.
- 5- Sakaguchi W, Kubota N, Shimizu T et al. Existence of SARS-CoV-2 entry molecules in the oral cavity. *Int J Mol Sci* 2020; 21: 1-16.
- 6- Ahmed M, Advani S, Moreira A et al. Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review. *E Clinical Medicine* 2020; 26: 1-16.
- 7- Xu H, Zhong L, Deng J et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci* 2020; 12: 1-5.
- 8- Çubukçu E. COVID-19 ve Çocuk Diş Hekimliğine Güncel Etkileri. *Güncel Pediatri* 2020; 18: 484-488.
- 9- Castagnoli R, Votto M, Licari A et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection in Children and Adolescents: A Systematic Review. *JAMA Pediatr* 2020; 174: 882-889.
- 10- Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C et al. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet* 2020; 395: 1607-1608.
- 11- Gottlieb M, Bridwell R, Ravera J et al. Multisystem inflammatory syndrome in children with COVID-19. *Am J Emerg Med* 2021; 49: 148-152.
- 12- Carter MJ, Fish M, Jennings A et al. Peripheral immunophenotypes in children with multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 infection. *Nat Med* 2020; 26: 1701-1707.
- 13- Porter SR, Mercadante V, Fedele S. Oral manifestations of systemic disease. *Br Dent J* 2017; 223: 683-691.
- 14- Bhujel N, Zaheer K, Singh RP. Oral mucosal lesions in patients with COVID-19: a systematic review. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2021; 59: 1024-1030.
- 15- Rekhman S, Tannenbaum R, Strunk A et al. Mucocutaneous disease and related clinical characteristics in hospitalized children and adolescents with COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children. *J Am Acad Dermatol* 2021; 84: 408-414.
- 16- Bardellini E, Bondioni MP, Amadori F et al. Non-specific oral and cutaneous manifestations of Coronavirus Disease 2019 in children. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2021; 26: 549-543.
- 17- Halepas S, Lee KC, Myers A et al. Oral manifestations of COVID-2019-related multisystem inflammatory syndrome in children: a review of 47 pediatric patients. *J Am Dent Assoc* 2021; 152: 202-208.
- 18- Naka F, Melnick L, Gorelik M et al. A dermatologic perspective on multisystem inflammatory syndrome in children. *Clin Dermatol* 2021; 39: 163-168.
- 19- Whittaker E, Bamford A, Kenny J et al. Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2. *JAMA* 2020; 324: 259-269.
- 20- Falah NU, Hashmi S, Ahmed Z et al. Kawasaki disease-like features in 10 pediatric COVID-19 cases: a retrospective study. *Cureus* 2020; 12: 11035.
- 21- Labé P, Ly A, Sin C et al. Erythema multiforme and Kawasaki disease associated with COVID-19 infection in children. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020; 34: 539-541.
- 22- Cant A, Bhujel N, Harrison M. Oral ulceration as presenting feature of paediatric inflammatory multisystem syndrome associated with COVID-19. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2020; 58: 1058-1059.
- 23- Rivera-Figueroa EI, Santos R, Simpson S et al. Incomplete Kawasaki disease in a child with Covid-19. *Indian Pediatr* 2020; 57: 680-681.
- 24- Aghazadeh N, Homayouni M, Sartori-Valinotti JC. Oral vesicles and acral erythema: report of a cutaneous manifestation of COVID-19. *Int J Dermatol* 2020; 59: 1153-1154.
- 25- Mazzotta F, Troccoli T, Caselli D et al. Acral rash in a child with COVID-19. *Eur J Pediatr Dermatol* 2020; 30: 79-82.
- 26- Jones VG, Mills M, Suarez D et al. COVID-19 and Kawasaki disease: novel virus and novel case. *Hosp Pediatr* 2020; 10: 537-540.
- 27- Amorim dos Santos J, Normando AGC, Carvalho da Silva RL et al. Oral manifestations in patients with COVID-19: a living systematic review. *J Dent Res* 2021; 100: 141-154.
- 28- Aggarwal S, Garcia-Telles N, Aggarwal G et al. Clinical features, laboratory characteristics, and outcomes of patients hospitalized with coronavirus disease 2019 (COVID-19): early report from the United States. *Diagnosis* 2020; 7: 91-96.
- 29- Iranmanesh B, Khalili M, Amiri R et al. Oral manifestations of COVID-19 disease: A review article. *Dermatologic Ther* 2021; 34: 14578.

- 30- Zaheer K, Sanikop R, Cant A et al. Oral lesions in paediatric patients with COVID-19 and Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome: a review. *Advances in Oral and Maxillofacial Surgery* 2022; 5: 100213.
- 31- Capocasale G, Nocini R, Faccioni P et al. How to deal with coronavirus disease 2019: A comprehensive narrative review about oral involvement of the disease. *Clin Exp Dent Res* 2021; 7: 101-108.
- 32- Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet* 2020; 395: 1771-1778.
- 33- Aragonese J, Suárez A, Algar J et al. Oral manifestations of COVID-19: Updated systematic review with meta-analysis. *Front Med* 2021; 8: 726753.
- 34- Ramires MCCH, Mattia MB, Tateno RY et al. A combination of phototherapy modalities for extensive lip lesions in a patient with SARS-CoV-2 infection. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2021; 33: 102196.
- 35- Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ et al. Multisystem inflammatory syndrome in children in New York state. *N Engl J Med* 2020; 383: 347-358.
- 36- Lee PY, Day-Lewis M, Henderson LA et al. Distinct clinical and immunological features of SARS-CoV-2-induced multisystem inflammatory syndrome in children. *J Clin Invest* 2020; 130: 5942-5950.
- 37- Miller J, Cantor A, Zachariah P et al. Gastrointestinal symptoms as a major presentation component of a novel multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) that is related to COVID-19: a single center experience of 44 cases. *Gastroenterology* 2020; 159: 1571-1574.
- 38- Pouletty M, Borocco C, Ouldali N et al. Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 mimicking Kawasaki disease (Kawa-COVID-19): a multicentre cohort. *Ann Rheum Dis* 2020; 79: 999-1006.
- 39- Singh C, Tay J, Shoqirat N. Skin and Mucosal Damage in Patients Diagnosed With COVID-19: A Case Report. *J Wound Ostomy Continence Nurs* 2020; 47: 435-438.
- 40- Sakaida T, Tanimoto I, Matsubara A et al. Unique skin manifestations of COVID-19: Is drug eruption specific to COVID-19? *J Dermatol Sci* 2020; 99: 62-64.
- 41- Dima M, Enatescu I, Craina M et al. First neonates with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in Romania: three case reports. *Medicine* 2020; 99: 21284.
- 42- Eghbali Zarch R, Hosseinzadeh P. COVID-19 from the perspective of dentists: a case report and brief review of more than 170 cases. *Dermatol Ther* 2021; 34: 14717.
- 43- Baradaran A, Malek A, Moazzen N et al. COVID-19 Associated Multisystem Inflammatory Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2020; 19: 570-588.
- 44- Hocková B, Riad A, Valky J et al. Oral complications of ICU patients with COVID-19: case-series and review of two hundred ten cases. *J Clin Med* 2021; 10: 581.