

Síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica e seus diferentes fenótipos, relato de três casos atípicos.

A síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica (SIMP) é uma síndrome de hiper inflamação relacionada a infecção por Sars Cov 2. Desenvolvida, possivelmente, pela resposta imune adaptativa exacerbada de 4 a 6 semanas após o contato com vírus. (1)

Já é conhecida mundialmente, tendo seu marco em abril de 2020 quando formas graves de choque cardiovascular aparecem em crianças relacionadas a este vírus na Europa. (2)

Os fenótipos descritos, até então, são síndrome inflamatória febril sem choque e sem acometimento cardíaco, síndrome inflamatória sistêmica com clássica com disfunção cardiovascular e choque, Kawasaki símile e COVID- símile com síndrome respiratória aguda grave. (3)

Descreveremos a seguir, três casos que nos chamaram a atenção pela apresentação atípica, ambos masculinos escolares. Acreditamos poder contribuir com os dados disponíveis e para melhor conhecermos a descrita entidade clínica.

- **Local**

- Unidade de terapia intensiva pediátrica de hospital pediátrico da rede pública de São Paulo selecionado a receber casos suspeitos ou confirmados de infecção por Sars Cov 2

- **Casos:**

- Descreveremos 3 casos de síndrome inflamatória multissistêmica que acompanhamos em nosso hospital no ano de 2021.

Renal Infarction: A rare finding in a COVID-19 pediatric patient. Case Report



Case report: "Swimming heart" large pericardial effusion as initial presentation of multisystem inflammatory syndrome in children



Case report: Unexpected cutaneous "eruption" in MISC after immunoglobulin and pulsoterapy



Paciente masculino, de 10 anos, admitido em maio de 2021 com quadro de febre alta maior de 5 dias, dor abdominal, tosse e dessaturação. A tomografia de tórax mostrou padrão de vidro fosco em 25-50% e cardiomegalia. A pesquisa de infecção por Sars cov 2 pela técnica de PCR foi negativa porém a sorologia positiva com IgM negativo e IgG positivo (não vacinado). Mantido inicialmente em UTI monitorizado em com oxigenoterapia por máscara de venturi, antibioticoterapia (Ceftriaxona e claritromicina) e enoxaparina 1mg/kg, omeprazol, metilprednisolona 2mg/kg e feito imunoglobulina nas primeiras 24 horas 2g/kg. O ecocardiograma inicial demonstrava dilatação da artéria coronária descendente anterior (Z score 4), Hipertensão pulmonar (PmAP 35mmHg), Insuficiência mitral de grau discreto. , derrame pericárdico de grau discreto, disfunção sistólica biventricular discreta FE: 64%. Apesar da terapêutica inicial o paciente evoluiu com choque cardiogênico, elevação de enzimas cardíacas e inversão de T em 3 derivações consecutivas, com ecocardiograma demonstrando dilatação sacular de artéria coronária esquerda de 4,2 mm próximo da bifurcação da descendente anterior e circunflexa (Z Score= 2,69).

O paciente evoluiu com melhora da disfunção cardiovascular, permitindo desmame de drogas inotrópicas e recebeu alta da unidade de terapia intensiva.

Na enfermaria, paciente referiu forte dor em flanco irradiando para virilha e períneo esquerdos, mesmo em uso de prednisolona 2mg/kg e dos anticoagulantes, optado por realização de angiotomografia de abdome que evidenciou infarto renal a direita (imagem1), sem alteração de débito de diurese e sem elevação de creatinina. . Foi iniciada anticoagulação com enoxaparina, paciente evoluiu satisfatoriamente, sem piora da função renal, repetida angiotomografia com melhora da imagem. O ecocardiograma pré alta hospitalar mostrou FE de 76% e todas as coronarianas com Z score dentro da normalidade. O paciente recebeu alta com seguimento ambulatorial com nefrologista, cardiologista, hematologista.



Figura 1. Em **A**, angiotomografia inicial demonstrando imagem imagem hipoatenuante cortical no terço inferior em melhora em relação a imagem de **B** repetida uma semana após terapeutica anticoagulante plena.

Menino de 6 anos, negro, previamente saudável, abriu quadro com dor abdominal, febre alta (39°C) de 7 dias de duração e ascite. Encaminhado a UTI devido a evidencia de derrame pericárdico e derrame pleural em tomografia de tórax. Após realização de ecocardiograma, evidenciado derrame pericárdico extenso “swimming heart”(imagem 2A), porém sem sinais de tamponamento cardíaco, sem coronarite, sem dilatação coronariana. Provas inflamatórias eram elevadas e paciente tinha epidemiologia positiva como contactante de avó positiva para Covid há 3 meses.

Devido a ausência de sinais de tamponamento cardíaco, optamos por tratamento clínico após discutir com cardiologista, iniciamos: metilprednisolona 60mg/d (2mg/kg/dia), imunoglobulina 2g/kg, ácido acetilsalicílico (ASA) e furosemida 4mg/kg.

Um dia após, a febre defervesceu e, uma semana após, o derrame pericárdio havia reduzido para moderado (Imagem 2B).

Optamos por manter com furosemida 2mg/kg/d, metilprednisolona 40mg/d (1,3mg/kg) e associar hidroclorotiazida e espironolactona, dando alta para o paciente com reavaliação em uma semana devido ao ótimo estado geral.

Após o retorno, apesar do uso das medicações, houve aumento do derrame pericárdico, realizamos tomografia de tórax demonstrando o derrame pericárdico bem delimitado (sem ecocardiografia no hospital neste dia), sem febre, quando optamos por pulsoterapia com metilprednisolona e tratamento com colchicina (ataque 1mg e manutenção 0,5 mg) Iniciamos com 10mg/kg/dia nos dois primeiros dias pois paciente já não estava com provas inflamatórias elevadas e estava sem febre, porém, no último dia, optamos por realizar 30mg/kg pois o ecocardiograma realizado neste dia demonstrou dilatação coronariana (ACE > z 2). Uma semana depois, repetido o ecocardiograma e o derrame pericárdico era laminar, e as coronárias estavam dentro da normalidade. Paciente recebeu alta com seguimento ambulatorial, mantendo prednisolona 2mg/kg, colchicina e AAS.

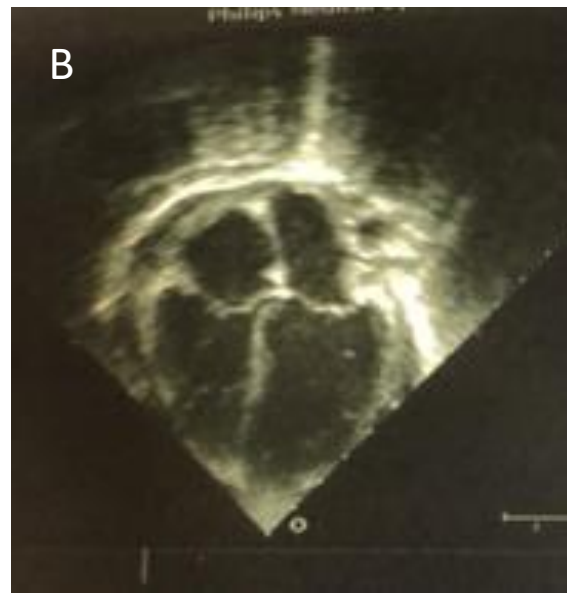


Imagem 2. Em A, ecocardiograma da admissão demonstrando derrame pericárdico de grau importante (“swimming heart”). Em B, Ecocardiograma demonstrando melhora do derrame pericárdico, caracterizando derrame pericardio de grau discreto à moderado, exame que realizado antes da primeira alta hospitalar do paciente, melhora observada após terapêutica inicial descrita.

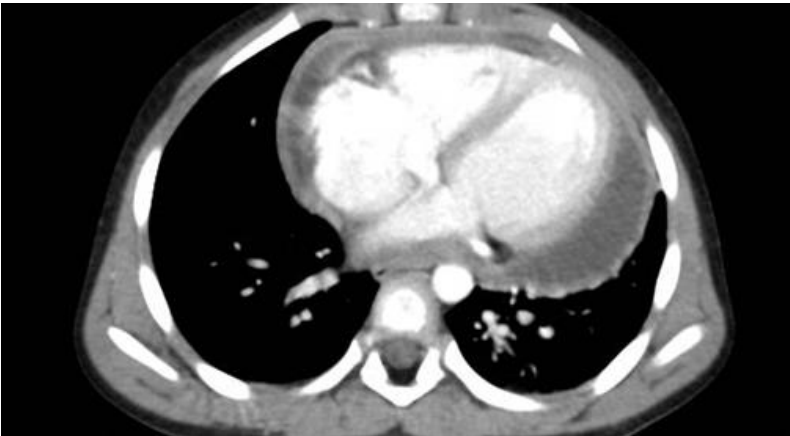


Imagem 3. Tomografia de tórax realizada no retorno do paciente em uma semana da alta hospitalar demonstrando aumento do derrame pericárdio, derrame laudado como moderado. O que levou a reinternação do doente e programação de pulsoterapia.

S.S, 6anos, masculino, apresentava historia de febre e odinofagia há 1 semana com uso de amoxicilina por 3 dias precedendo internação porém por piora do estado geral, dor abdominal, desconforto respiratório e dessaturação foi encaminhado para internação. A principio, foi tratado e conduzido como um quadro de Pneumonia bacteriana adquirida em comunidade, pela história e imagem tomográfica (imagem 4). Porém, pela persistência de febre alta diariamente e provas inflamatórias elevadas, a despeito de antibioticoterapia ampliada por 5 dias e com historia epidemiológica para SIMP positiva (mãe teve COVID há 2 meses) optamos por considerar SIMP e tratar.

Optamos por realizar IMUNOGLOBULINA 1G/KG e metilprednisolona 2mg/kg/dia, mantidos antibióticos até completar 14 dias e suspensos por culturas negativas e nova tomografia de tórax sem evidência de abscesso ou pneumonia necrotizante. Por persistência de febre, optado por nova dose de imunoglobulina 4 dias após a primeira dose e manutenção de corticoide 2mg/kg/dia. Após segunda dose de imunoglobulina, houve defervescência da febre, porém devido a provas inflamatórias ainda elevadas (tabela 1), iniciado profilaxia para estrogiloidise pré pulsoterapia proposta de metilprednisolona 10 mg/kg/dia. Terminada a terapêutica, paciente iniciou, no dia seguinte, quadro de exantema urticariforme em região de contato de eletrodos (imagem 5A), mantido corticoide 2mg/kg/dia e hixizine. Na manhã seguinte, houve evolução do exantema urticariforme para placas confluentes em tronco e face, estendendo-se de face até região perineal com discreto edema peniano, pruriginosa (imagens 5B e C) e paciente apresentou um pico febril. Diante disso, consultamos infectologista, dermatologista e reumatologista e foi optado por pulsoterapia de 30mg/kg/dia por 3 dias ao concluir queo paciente estava muito inflamado pois provas inflamatórias eram elevadas e quadro urticariforme poderia estar associado a isso. Pensamos em farmacodermia possível associada a albendazol ou ivermectina e também excluimos corantes da dieta do paciente a partir daí. Após término de pulsoterapia, paciente apresentou melhora do quadro cutâneo, manteve-se afebril e com melhora laboratorial, avaliação oftalmológica descartou alteração de úvea e recebeu alta 4 dias após o término da pulsoterapia. Retorno e seguimento com infectologia, reumatologia pediátrica e ecocardiografia de controle ambulatorial, recebendo prednisolona 2mg/kg/dia diariamente.



Imagem 4: tomografia de tórax sem contraste. Alguns focos de consolidação de parênquima pulmonar mais evidentes à esquerda, onde se evidenciam alguns broncogramas aéreos de permeio, sugestivos de processo inflamatório/infeccioso pulmonar, atípico para etiologia viral

Tabela 1. Evolução laboratorial

| | HB/HTO | LEUC/PLQ | DIFERENCIAL | PCR /VHS | D-DIMERO/ FIBRINOGENIO | FERRITINA / DHL | FIBRINOGENIO / TROPONINA |
|-------|------------|------------|------------------------|--------------|---------------------------|-----------------|--------------------------|
| 29/08 | 11/33 | 15,8 / 277 | (0/79/2/0/10/7) | 39,7 | | | |
| 02/09 | 8,1 / 25,3 | 24,7/218 | (5/88/0/0/5/0/2) | 9,4 | | | |
| 04/09 | | | | | 34,982 | | |
| 08/09 | 8,6 / 27,3 | 27,4/535 | (3/90/1/0/5/0/1) | 9,9 /121 | 11,037 /328 | 256,5 / 715 | / <4 |
| 12/09 | 7,3/23,3 | 14,8 | (04/81/0/0/09/0/06) | | | | |
| 14/09 | 7,3/ 23,6 | 13,3/333 | (35/53/0/0/5/0/7) | 12,860 | | | |
| 16/09 | 8,0 / 26,1 | 5,1/232 | (2/41/4/0/48/2/3) | 10,490 / 125 | 28,382/ | 1,643 /1376 | |
| 27/09 | 9,8 / 32,8 | 14,87/653 | (02/60/05/00/24/00/09) | 0,340 /70 | 2,338/ 177 | 765,6 / | 177 |

Tabela 2. sorologia Sars cov 2

| | | |
|------------|--------------|-----------------------|
| Sars cov 2 | IGG 5.093,30 | IGM 0,22 NAO REAGENTE |
|------------|--------------|-----------------------|



Imagem 5. Evolução exantemática urticariforme do paciente. A após primeiro dia de pulsoterapia em dose de 10mg/kg e B e C no segundo dia.

Discussão

- Trouxemos três casos com apresentações distintas e atípicas de síndrome inflamatória multissistêmica relacionada a infecção pelo Sars cov 2 nos quais todos os três pacientes tinham sorologia positiva para o vírus.
- O único caso previamente descrito de infarto renal relacionado a COVID em pediatria foi relatado por Guido Filler e cols (5) EM MAIO DE 2021 e, diferentemente de nosso caso, o paciente foi admitido já com febre e sintomas que sugerissem o infarto renal, porém os autores não conseguiram comprovar sorologicamente a infecção prévia por Sars cov 2, uma vez que o paciente apresentou sorologia negativa, apesar de referido febre, tosse seca, faringite e mialgia 9 semanas precedente o quadro o que suscitou infecção por Sars cov 2.
- O terceiro caso chamou atenção pelo estado inflamatório marcado pela febre alta e marcadores inflamatórios básicos bastante elevados (leucocitose, PCR, dímero) aparentemente encaixando-se no fenótipo síndrome inflamatória febril, porém, evoluiu com não esperado exantema após já ter recebido imunoglobulina e após o primeiro dia de pulsoterapia. Foi descartado, neste caso, a deficiência de IgA como diferencial (IgA sérico era normal e foi dosado antes de infundir primeira dose de imunoglobulina) e levantada hipótese de outras doenças auto-inflamatórias e auto-ímmunes, descartando, neste início, a Artrite idiopática juvenil exantemática, provas reumatológicas eram negativas.
- A não utilização de inibidores de interleucina como terapêutica de primeira linha como proposto pela academia americana de reumatologia (1), por ser um tratamento caro e pouco viável para a estratégia pública de saúde, associado à demonstração da eficácia da pulsoterapia, principalmente em alta dose (30mg/kg) e a segurança da terapêutica, pode contribuir para o engajamento desta e estímulo ao uso da pulsoterapia nos casos com indicação.
- Nos casos de pericardite com derrame pericárdico refratário, recidivante ou persistente, seria a colchinha uma opção terapêutica como utilizado no caso descrito?
- Percebemos, diante da prática, que ainda há lacunas importantes a serem elucidadas para facilitar a condução ótima dos casos desafiadores de síndrome inflamatória multissistêmica relacionada a infecção por Sars cov 2 em pediatria. A síndrome inflamatória mimetiza doenças reumatológicas, podendo, ter um leque bastante amplo em suas apresentações.
- Tudo somado, acreditamos que os três casos descritos podem contribuir com os dados disponíveis até o momento, elucidar algumas dúvidas e prover questionamentos para esta nova enfermidade na faixa pediátrica.

Referencias

- 1.) Lauren A. Henderson, Scott W. Canna, Kevin G. Jay J. Mehta e cols. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS–CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 2. *Arthritis & Rheumatology* Vol. 0, No. 0, Month 2021, pp 1–17 DOI 10.1002/art.41616 © 2020, American College of Rheumatology
- 2.) Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic [letter]. *Lancet* 2020;395:1607–8.
3. World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies. Statement to the media following the 2 May Pediatric Intensive Care-COVID-19 International Collaborative conference call. May 2020. URL: <http://www.wfpiccs.org/wp-content/uploads/2020/05/Media-statement-Final.pdf>.
- 4.) Whittaker et al. *JAMA* 2020 Henderson et al. *Arthritis & Rheumatology* 2021 MMWR, August 7, 2020, Vol 69
- 5) Brett Plouffe, Tamara Van Hooren, Michelle Barton, Guido Filler e cols Renal Infarcts—A Perplexing Case in the Middle of the COVID-19 Pandemic, *Front. Pediatr.*, 14 May 2021 | <https://doi.org/10.3389/fped.2021.669453>