

Jesus Angel Dominguez-Rojas¹, Noe Atamari-Anahui², Patrick Caqui-Vilca³, Mariela Tello-Pezo⁴, Pamela Muñoz-Huerta⁴

1. Departamento de Pediatría, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins - Lima, Peru.
2. Unidad de Investigación para la Generación y Síntesis de Evidencias en Salud, Universidad San Ignacio de Loyola - Lima, Peru.
3. Departamento de Pediatría, Instituto Nacional de Salud del Niño - San Borja, Peru.
4. Departamento de Pediatría, Instituto Nacional de Salud del Niño - Lima, Peru.

Conflitos de interesse: Nenhum.

Submetido em 10 de outubro de 2021
Aceito em 17 de dezembro de 2021

Autor correspondente:

Jesus Angel Dominguez-Rojas
Departamento de Pediatría
Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins
Av. Edgardo Rebagliati, 490
Lima, Peru
E-mail: jesusdominguez24@gmail.com

Editor responsável: Arnaldo Prata-Barbosa

DOI: 10.5935/0103-507X.20220028-pt

Síndrome da encefalopatia posterior reversível em uma criança com síndrome inflamatória multissistêmica grave devido à COVID-19

RESUMO

A síndrome da encefalopatia posterior reversível é uma rara síndrome clínica e radiológica caracterizada por edema vasogênico da matéria branca dos lobos occipital e parietal, que geralmente são simétricos, resultante de uma manifestação secundária de disfunção aguda do sistema cerebrovascular posterior. Descrevemos um caso de síndrome de encefalopatia posterior reversível secundária à infecção por SARS-CoV-2 em um menino de 9 anos de idade que desenvolveu insuficiência respiratória hipoxêmica aguda e necessitou de ventilação mecânica assistida. A criança desenvolveu síndrome inflamatória multissistêmica e foi monitorada na

unidade de terapia intensiva pediátrica, tendo-lhe sido fornecidos ventilação mecânica e agentes vasoativos para suporte hemodinâmico. Além disso, desenvolveu manifestações clínicas pulmonares e extrapulmonares juntamente de manifestações neuropsiquiátricas que necessitavam de seguimento cuidadoso, tendo sido verificadas por ressonância magnética cerebral para intervenção oportuna. Atualmente, há poucos relatos de crianças com síndrome da encefalopatia posterior reversível associada à síndrome inflamatória multissistêmica.

Descritores: COVID-19; Infecções por coronavírus; SARS-CoV-2; Encefalopatias; Síndrome de resposta inflamatória sistêmica; Criança; Unidades de terapia intensiva pediátrica

INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, um vírus anteriormente desconhecido surgiu na cidade de Wuhan, na China, e foi associado a uma doença respiratória aguda, que variava de apresentações clínicas leves a fulminantes. Em crianças, a síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica, também conhecida como síndrome inflamatória multissistêmica em crianças (SIM-C), e outras doenças inflamatórias foram associadas à doença do coronavírus 2019 (COVID-19) durante a pandemia.^(1,2) Pouco se sabe a respeito de sua apresentação clínica, evolução e complicações a longo prazo. Novas apresentações clínicas associadas ao coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2) estão sendo descobertas todos os dias. Durante o funcionamento hiperativo do sistema nervoso simpático, estresse oxidativo, disfunção endotelial e distúrbios da homeostase humoral, em particular, a interação entre diversas substâncias bioquímicas se traduz em manifestações clínicas neurológicas.

RELATO DE CASO

Um menino de 9 anos da cidade de Trujillo, no Peru, anteriormente saudável e totalmente vacinado de acordo com o esquema vacinal para sua idade, apresentou-se ao serviço de emergência com problemas respiratórios e suspeita de COVID-19.



A mãe e a criança foram testadas quanto à presença de anticorpos para SARS-CoV-2. Os resultados mostraram que ambos eram positivos para anticorpos IgG para SARS-CoV-2. Na criança, o teste molecular de reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa (RT-PCR) para o SARS-CoV-2 foi negativo. De acordo com a mãe, a criança apresentou febre, dor abdominal, diarreia e vômito por 3 dias. O paciente foi admitido no centro cirúrgico para exame agudo do abdômen sem maiores descobertas.

Vinte e quatro horas após a cirurgia, a criança estava taquipneica e apresentava frequência respiratória de 40 movimentos respiratórios por minuto, retrações subcostais, baixa saturação de oxigênio (SatO_2) de 80% no ar ambiente e 85% quando em suporte de oxigênio de alto fluxo, frequência cardíaca de 138 batimentos por minuto e pressão sanguínea de 790/550mmHg. Devido à sua deterioração clínica, ele foi internado na unidade de terapia intensiva (UTI) pediátrica, onde foi entubado com urgência para ventilação mecânica e apresentou baixa SatO_2 a 85% e sinais periféricos de hipoperfusão. A análise inicial dos gases venosos no sangue mostrou pH de 7,29, pressão parcial de dióxido de carbono (pCO_2) de 39,8mmHg, pressão parcial de oxigênio (pO_2) de 37,3mmHg, níveis de bicarbonato de 17,8mmol/L, excesso de base de -7,8 e fração inspirada de oxigênio de 100%, de acordo com medidas de ventilação mecânica de proteção. Foram realizadas radiografias torácicas seriadas, que mostraram envolvimento parenquimatoso bilateral, juntamente de um resultado de tomografia torácica compatível com um processo inflamatório parenquimatoso consolidado e derrame pleural bilateral (Figura 1).

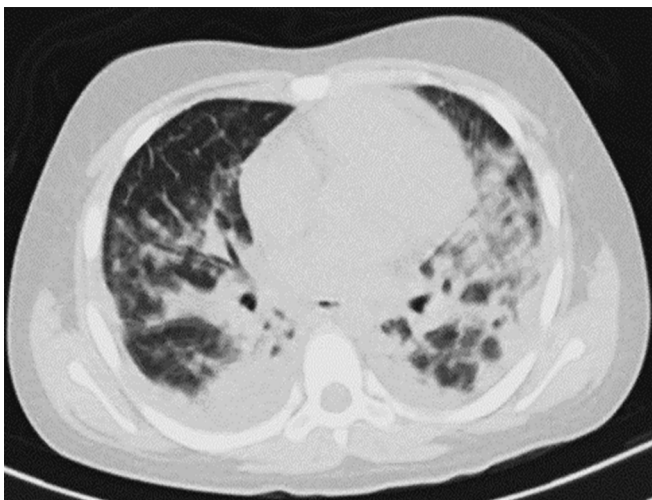


Figura 1 - Tomografia computadorizada pulmonar realizada na admissão.

Nenhuma melhora na oxigenação foi observada no início da ventilação mecânica de proteção com sedoanalgesia e relaxamento ideal; por isso, decidiu-se colocá-lo na posição prona por 48 horas, aumentando a SatO_2 para 92%. A criança apresentou colapso circulatório e recebeu vários agentes vasoativos (epinefrina, norepinefrina e dobutamina), alcançando pressão arterial média dentro do percentil 50 para sua idade. O escore vasoativo-inotrópico (EVI) era de 50, e o ecocardiograma mostrou disfunção ventricular esquerda e vasoplegia, que se reverteu após 5 dias com valores normais de pressão arterial para a idade e assim permaneceu até a alta hospitalar.

O painel de amplificação do ácido nucleico patogênico respiratório foi negativo. As culturas de sangue, urina e amostras de fluido peritoneal foram negativas. Os exames de sangue mostraram nível de hemoglobina de 9,9g/dL, contagem de leucócitos de $10.680/\text{mm}^3$ e linfopenia ($640/\text{mm}^3$). A análise mostrou níveis elevados de marcadores inflamatórios, com nível de proteína C-reativa de 243mg/L, nível de fibrinogênio de 410mg/dL, nível de ferritina de 1.260ng/mL e hipoalbuminemia (2g/dL). Além disso, o paciente apresentou nível elevado de dímero D de 9,4mg/L com sinais de coagulopatia, tempo de protrombina de 49 segundos e Razão Normalizada Internacional de 1,51. Também foram observados níveis elevados de pró-peptídeo natriurético hormônio tipo-B (proBNP) (282pg/mL), troponina (0,24pg/mL) e elevado nível de lactato desidrogenase (LDH) (Tabela 1). A febre persistiu enquanto o paciente estava em ventilação mecânica, sendo observadas melhorias clínicas, gasométricas e radiológicas após 15 dias. Foi possível desmamar o paciente do ventilador mecânico para ventilação espontânea com o apoio de uma cânula de alto fluxo de 30L, e a fração inspirada de oxigênio foi de 60%. Após 3 semanas, a criança apresentou deterioração neurológica, com pontuação de 11/15 (M4/O4/V3) na escala de coma de Glasgow, pupilas de 3mm de diâmetro, presença de fascite plantar bilateral, delírios e ideias suicidas, agitação psicomotora e incidência de dois eventos convulsivos de aproximadamente 2 minutos de duração cada, sem recuperação da consciência entre os eventos, para os quais recebeu midazolam intravenoso (IV) a 0,1mg/kg e, depois, bólus de fenitoína a 20mg/kg/dose com dose de manutenção de 8mg/kg/dose. Essa prescrição foi mantida após a alta hospitalar. A agitação psicomotora foi controlada com antipsicóticos; haloperidol a 5mg foi administrado oralmente a cada 8 horas. Não foi utilizado tratamento imunossupressor.

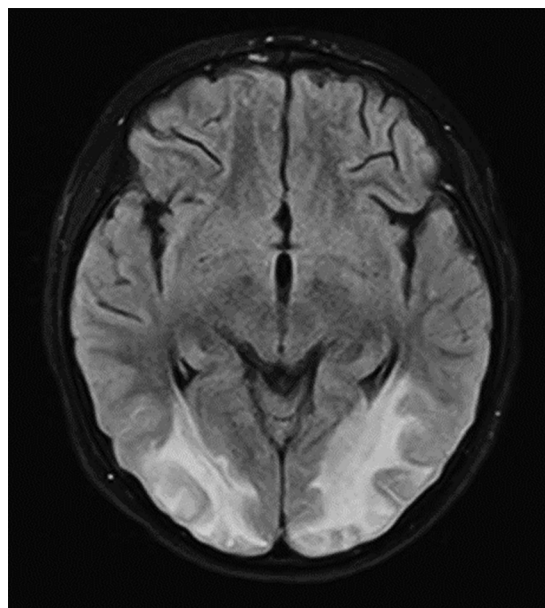
Tabela 1 - Testes laboratoriais realizados durante a internação

	Faixa de referência	Início da doença Dia 0	Dia 23	Dia 30	Dia 31
Teste de função hepática					
Albumina (soro) (g/dL)	4 - 5,5	2 baixo	2,9		3,7
ALT (TGP) (soro) (U/L)	0 - 41	54		37	54
Gama glutamil transferase (soro) (U/L)	11 - 50	245 alto			
Glicose (mg/dL)	70 - 100	87	104	111	
Ureia (mg/dL)	12 - 54	33	35	28	33
Creatinina (mg/dL)	0,7 - 1,3	0,29	0,3	0,37	0,29
Sódio (mEq/L)	< 135		137	139	
Potássio (mEq/L)	3,5 - 4		4,4	3,5	
AST (TGO) (soro) (U/L)	0 - 40	55		31	55
CK-MB massa (soro) (ng/mL)	< 5,0		4,1		
Troponina T (plasma) (ng/mL)	< 0,01		0,034	0,241 alto	
NT-proBNP (pg/mL)	> 1				282 alto
LDH (soro) (U/L)	120 - 246	377 alto			
Hemograma completo					
HB (g/dL)	11,1 - 14,7	10,3	10,7	10	9,9 alto
HCT (%)	32 - 43	30	32	30	29
Linfócitos (/mm ³)	1.500 - 5.000	640 baixo	3.540		
WBC (/mm ³)	4.500 - 14.500	10.680	12.660	20.310	22.810 alto
Plaquetas (/mm ³)	200 - 550		286.000	453.000	
Ferritina sérica (ng/mL)	20,0 - 300,0	1260 alto			753
TP-paciente (segundos)	10,8 - 12,4	18,3		12,3	
TP-razão (razão)		13,20		13,2	
TP-RNI (RNI)		1,51 alto		0,91	
Fibrinogênio (mg%)	200 - 400	410	753,5	390	
TTPa-normal (segundos)	30 - 40	31,1		30	
TTPa-paciente (segundos)		36,5		31,1	
Dímero D (ng/mL)	< 0,3	3,9	9,4 alto		5,1
Proteína C reativa (mg/L)	< 6	243 alto	87	16,3	31,4

ALT - alanina transaminase; AST - aspartato transaminase; CK-MB - creatina quinase massa; NT-proBNP - fragmento N-terminal do propeptídeo natriurético tipo-B; LDH - lactato desidrogenase; HB - hemoglobina; HCT - hematócrito; WBC - contagem leucocitária; TP - tempo de protrombina; RNI - Razão Normalizada Internacional; TTPa - tempo de tromboplastina parcial ativada.

A ressonância magnética (RM) cerebral mostrou envolvimento occipital bilateral em imagens hiperintensas T2 e FLAIR, que afetaram simetricamente a matéria branca subcortical, especialmente no nível posterior, e não se destacaram com contraste ou mostraram alterações significativas na difusão. Esses achados foram compatíveis com edema vasogênico e indicativos de síndrome da encefalopatia posterior reversível (PRES - *posterior reversible encephalopathy syndrome*) (Figura 2). Os achados do eletroencefalograma mostraram uma desaceleração generalizada da atividade na frequência theta/delta.

Para tratar a síndrome inflamatória multissistêmica, ele recebeu imunoglobulina a 2g/kg em dose única e metilprednisolona a 2mg/kg/dose para manutenção. Posteriormente, nos concentramos no manejo terapêutico da PRES por meio da administração IV de drogas antiepilépticas para manutenção dos níveis de pressão sanguínea à tensão normal, preservando uma homeostase adequada do ambiente interno com ênfase especial no tratamento da sobrecarga de volume e na prevenção de distúrbios eletrolíticos.

**Figura 2** - Imagem de ressonância magnética do cérebro com contraste.

Durante o acompanhamento em 4 semanas após a alta hospitalar, no momento da avaliação neuropsicológica, foram avaliadas habilidades como atenção, concentração, memória, linguagem, habilidades visoconstrutivas, cálculo e orientação, e foram preservados défices motores de 4/5 nas pernas. As anormalidades da RM do cérebro foram revertidas 21 dias após a alta hospitalar.

DISCUSSÃO

A PRES constitui entidade clínica e radiológica transitória, com múltiplos fatores de risco, comumente caracterizada por lesão endotelial e perfusão cerebral comprometida.

Para o diagnóstico da SIM-C, foram utilizados os critérios disponíveis da Organização Mundial da Saúde (OMS), do *Royal College of Pediatrics and Child Health* ou do *Centers for Disease Control and Prevention*.^(1,2)

O paciente aqui descrito com SIM-C tinha febre com níveis elevados de marcadores inflamatórios, como proteína C-reativa, fragmento N-terminal de pró-peptídeo natriurético tipo-B (NT-proBNP), LDH, dímero D e ferritina, e apresentava linfopenia e baixos níveis de albumina.

As citocinas pró-inflamatórias presentes em pacientes com SIM-C, incluindo interleucina (IL) 1 β , IL-6, fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e IL-17, podem alterar a barreira hematoencefálica, ativar células gliais e ainda instigar neuroinflamação, o que causa hiperexcitabilidade neuronal e convulsões, alterações funcionais, fadiga, encefalopatia, perda de sinapses e até mesmo morte neuronal.⁽³⁾ A interferência viral na função angiotensina 2 na vasculatura do sistema nervoso central pode alterar a autorregulação da pressão arterial cerebral e sistêmica.⁽⁴⁾ Além disso, fenômenos vasculares também foram documentados em crianças e adultos jovens sem histórico médico.⁽⁵⁾ Eventos cerebrovasculares associados à COVID-19 em pacientes pediátricos, incluindo lactentes, devem ser reconhecidos como uma das apresentações mais sérias da COVID-19 nesse grupo de pacientes.⁽⁶⁾ Há poucas evidências ligando a PRES à presença de sepse,⁽⁷⁾ e há ainda menos evidências ligando-a à SIM-C. As características de imagem da PRES estão bem descritas, com o achado característico de edema hemisférico subcortical e cortical bilateral e predominância nos lobos parieto-occipitais bilaterais.⁽⁸⁾ Korkmazer et al. relataram um caso de um menino de 10 anos que desenvolveu PRES⁽⁹⁾ e Al Haboob descreveu um caso de um menino de 11 anos,⁽¹⁰⁾ ambos com evolução favorável após o tratamento estabelecido. No momento da elaboração deste artigo, não encontramos outros casos publicados de COVID-19 e PRES em crianças.

Nosso caso é o terceiro relatado na literatura a contribuir para o conhecimento e a descrição dessa entidade. Nos dois casos relatados de COVID-19 e PRES agudos em crianças, ambos tiveram hipertensão aguda que explicaria a PRES. Entretanto, para nosso caso fenotípico de SIM-C e PRES, não foi identificado nenhum agente causal que produzisse alterações na autorregulação cerebral, a pressão arterial foi mantida em faixas normais para a idade do paciente, e não foram utilizados imunossuppressores. Portanto, a hipótese mais provável é neuroinflamação cerebral causada por hiperinflamação vascular, que leva à disfunção endotelial separada da causada pela COVID-19 aguda.

Nosso paciente pediátrico foi um caso raro de SIM-C grave com um espectro clínico variado devido à COVID-19, tendo sido diagnosticado com PRES com base em manifestações neurológicas e achados de RM e tratado com suporte ventilatório mecânico e terapia antiepiléptica na UTI pediátrica. Como foi demonstrado em outros relatos de complicações neurológicas em pacientes com COVID-19, o SARS-CoV-2 pode ter servido de gatilho para a disfunção endotelial cerebrovascular, que, por sua vez, foi responsável pelo edema vasogênico que rompeu a barreira hematoencefálica.

Em nosso paciente, uma resposta hiperinflamatória à disfunção endotelial pode ter sido um fator determinante para o desenvolvimento da PRES.

Uma limitação neste caso clínico foi não conseguir obter líquido cefalorraquidiano (LCR) para realizar testes moleculares RT-PCR e anticorpos para SARS-CoV-2 no LCR durante os primeiros dias da doença devido à instabilidade hemodinâmica e à falta de testes específicos para SARS-CoV-2 no LCR.

CONCLUSÃO

A síndrome da encefalopatia posterior reversível pode se desenvolver em pacientes pediátricos com síndrome inflamatória multissistêmica em crianças e pode ser explicada por uma combinação de síndrome de liberação de citocinas responsável por danos endoteliais cerebrovasculares.

REFERÊNCIAS

- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Multisystem Inflammatory Syndrome (MIS). For Parents: Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) associated with COVID-19. USA: CDC; 2020. [cited 2022 Apr 28]. Available from: <https://www.cdc.gov/mis/mis-c.html>
- Royal College of Paediatrics and Child Health (RCPCH). Guidance: Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19. [cited 2020 May 1]. Available from: <https://www.rcpch.ac.uk/sites/default/files/2020-05/COVID-19-Paediatric-multisystem-%20inflammatory%20syndrome-20200501.pdf>

3. Schwartz M, Deczkowska A. Neurological disease as a failure of brain-immune crosstalk: the multiple faces of neuroinflammation. *Trends Immunol.* 2016;37(10):668-79.
4. Saavedra JM. Brain angiotensin II: new developments, unanswered questions and therapeutic opportunities. *Cell Mol Neurobiol.* 2005;25(3-4):485-512.
5. Gulko E, Overby P, Ali S, Mehta H, Al-Mufti F, Gomes W. Vessel wall enhancement and focal cerebral arteriopathy in a pediatric patient with acute infarct and COVID-19 infection. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2020;41(12):2348-50
6. Coronado Munoz A, Tasayco J, Morales W, Moreno L, Zorrilla D, Stapleton A, et al. High incidence of stroke and mortality in pediatric critical care patients with COVID-19 in Peru. *Pediatr Res.* 2021 May 3:1-5.
7. De Haro C, Ferrer R, Tercero A, Vallés J. [Posterior reversible encephalopathy syndrome (pres) in sepsis]. *Med Intensiva.* 2012;36(9):656-8. Spanish.
8. Bartynski WS. Posterior reversible encephalopathy syndrome, part 1: fundamental imaging and clinical features. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2008;29(6):1036-42.
9. Korkmazer B, Ozogul M, Hikmat E, Kilic H, Aygun F, Arslan S, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in a pediatric COVID-19 patient. *Pediatr Infect Dis J.* 2021;40(6):e240-2.
10. Al Haboob AA. Miller Fischer and posterior reversible encephalopathy syndromes post COVID-19 infection. *Neurosciences (Riyadh).* 2021;26(3):295-9.