



DEPARTAMENTUL PEDIATRIE, CLINICA NEUROPEDIATRIE,
USMF "NICOLAE TESTEMIȚANU", CHIȘINĂU, MOLDOVA

IMPLICARE NEUROLOGICĂ ASOCIATĂ CU SARS-COV-2 LA COPII: CAZURI CLINICE



Svetlana Hadjiu,
Dr. hab. șt. med.,
profesor universitar
svetlana.hadjiu@usmf.md

17-19.03.2021

Pedipractic 2021 (Iași, România)

COVID-19 la copii

- **Proporția copiilor** cu cazuri de boală COVID-19 este mai mică în comparație cu adulții. Multe cazuri nu sunt diagnosticate datorită evoluției asimptomatice (1-15%), ușoare și medii și simptomelor obscure [1, 2].
- Ratele de **spitalizare** și **mortalitate** din COVID-19 la copii sunt în creștere [3, 4].
- **Complicațiile severe** ale COVID-19 la copii sunt mai rare decât la adulți (5,6% din cazurile înregistrate) [4].
- Din **cazurile raportate** (Turcia): 7,2% – 1-15 ani și 13,8% – între 15-24 ani. Numărul **deceselor** printre copiii mai mici de 15 ani, este mai mare.

1. Balasubramanian S, Rao NM, Goenka A, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children—what we know so far and what we do not. Indian Pediatr 2020;57:435–42.
2. Ebina-Shibuya R, Namkoong H, Shibuya Y, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) with COVID-19: insights from simultaneous familial Kawasaki Disease cases. Int J Infect Dis 2020;97:371–73.
3. McAbee GN, Brosgol Y, Pavlakis S, et al. Encephalitis associated with COVID-19 infection in an 11-year-old child. Pediatr Neurol 2020;109:94.
4. COVID-19 infection in children. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30152-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30152-1)

STUDIU RETROSPECTIV 55 copii

probleme neurologice (39.5%)

Nespecifice (50,9%)



- ☐ Cefalee – 29.1%
- ☐ Mialgii – 16.4%
- ☐ Anosmie – 21.8%
- ☐ Tulburări comportamentale – 10.9%
- ☐ Anorexie neurotică – 3.6%
- ☐ Tulburări psihice – 3.6%

Specifice (23,6%)



- ☐ Status epilepticus – 7.3%
- ☐ Encefalopatie toxică – 7.3%
- ☐ Leukoencefalită – 5.5%
- ☐ Poliradiculoneuropatie – 3.6%
- ☐ Epilepsie – 3.6%
- ☐ Cerebelită – 3.6%

Cazul clinic 1

Băiat, vârstă – 7 luni

Acuze:

☐

- ☐ febră 37,9° C
- ☐ somnolență
- ☐ refuză alimentarea
- ☐ accese epileptice tonico-clonice bilaterale
- ☐ limitarea mișcărilor pe partea stângă a corpului
- ☐ nu urmărește obiectele

Examen obiectiv

☐

- ☐ Obnubilare (GCS - 11-12 p.)
- ☐ n.c.: asimetrie facială (colțul gurii coborât pe stânga, ptoză pe stânga)
- ☐ globii oculari deviați spre stânga, anizocorie (pupila S > pupila D)
- ☐ hemipareză centrală pe partea stângă a corpului
- ☐ ROT bilateral crescute (S > D)
- ☐ clonusul piciorului, bilateral (S > D)

Istoricul cazului:

Antecedentele perinatale – neagravate

Până la adresarea curentă copilul s-a dezvoltat corespunzător vârstei cronologice: comunica, urmărea obiectele, se juca cu jucăriile, ședea în șezut.

Părinții au suportat COVID-19 cu 2 săptămâni în urmă.

Debutul bolii acut, cu temperatura 37.9° C (31.12.20)

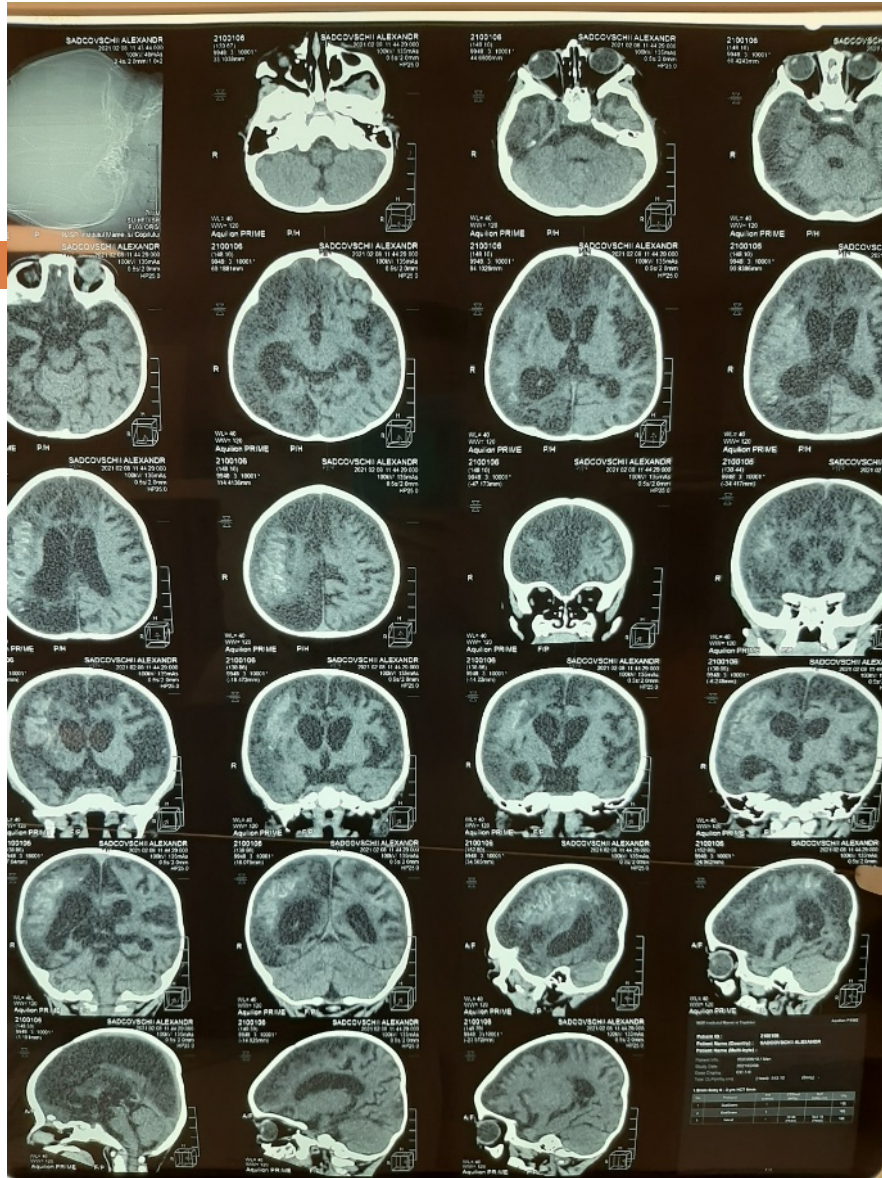
Dimineața a doua zi (01.01.21) – hemipareză pe partea stângă a corpului. A fost internat în secția de terapie intensivă (Encefalită)

Testul rapid SARS-CoV 2 (01.01.2021) – pozitiv (Transferat în secția COVID);
Ig M și G HS I, CMV – negativ; PCR, CK-MB, D-dedimeri, LDH↑ (furtună cu citokine)

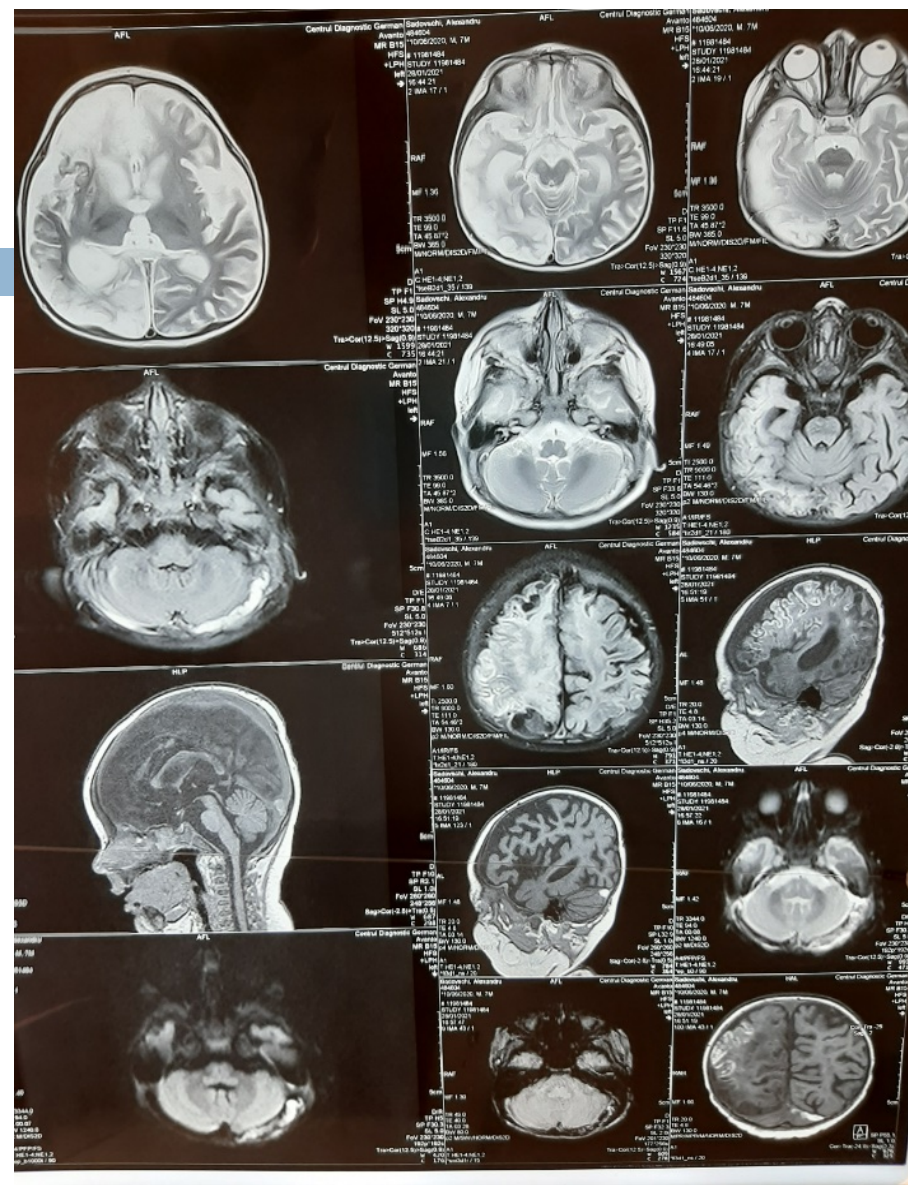
Limfocite↓ (predictor a nevoii de oxigenoterapie și ventilație asistată), neutropenie↓ (predictor al bolii severe), PL – proteinorahie (semnifică un proces inflamator-distructiv)

Radiografie toracică: sindrom de detresă respiratorie. Pneumonie bilaterală.
F.O. – atrofie parțială a n. optic

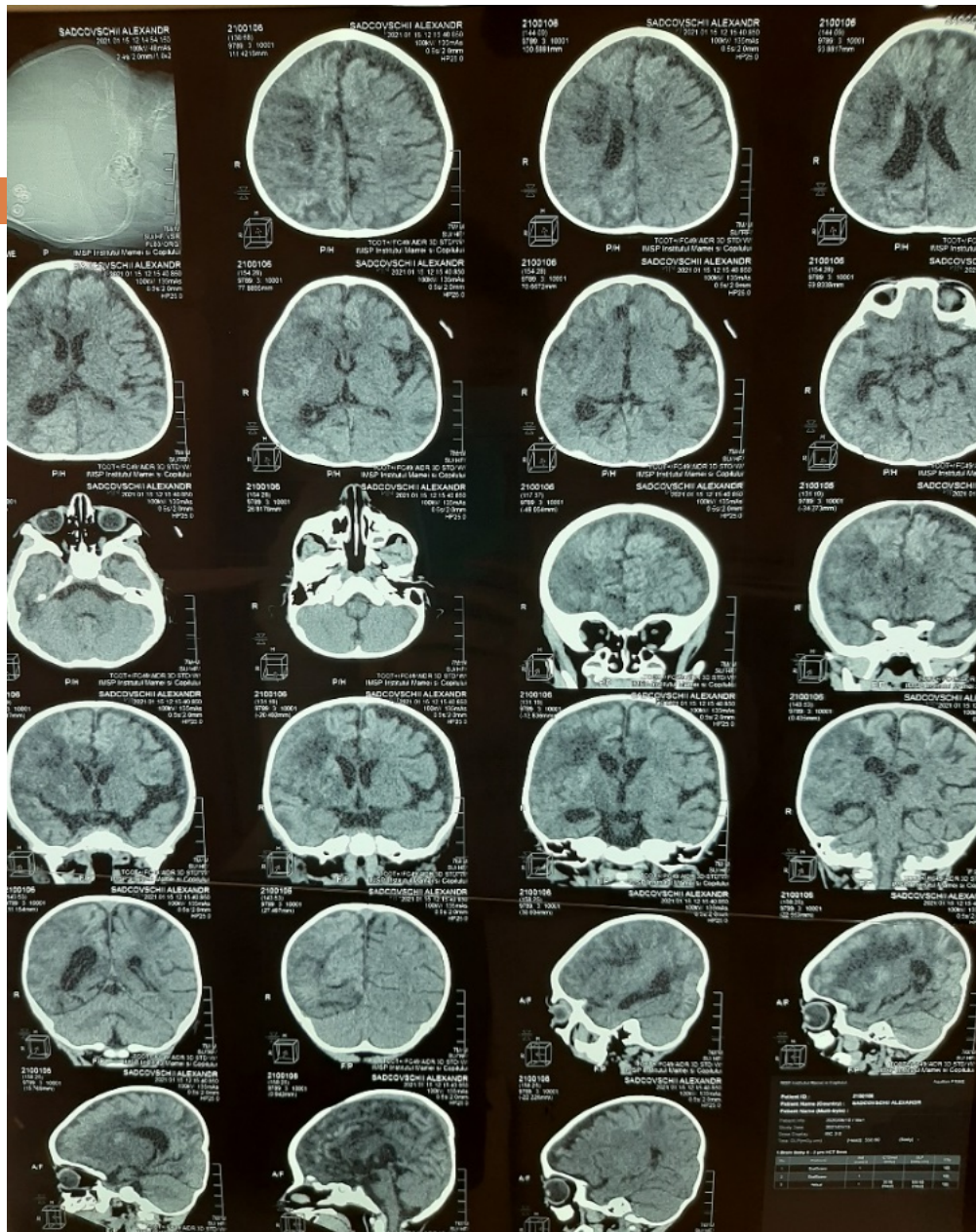
Test SARS-COV 2 (22.01.21) – negativ (Transferat în secția de neurologie)



CT cerebral (14.01.21) date sugestive pentru **leziuni degenerativ-distructive** în regiunile fronto-parietale și periventriculare, **encefalomalacie** pe dreapta de geneză **hipoxico-ischemică** asociată cu **necroză corticală laminară**. Modificări atroifice.



RMN cerebrală (28.01.21). **Zone difuze de encefalomalacie cu transformare chistică bilaterală fronto-parietală**. Leziuni **ischemice** supratentoriale **acut-subacute** D>S. **Imbibiție hemoragică** corticală difuză pe dreapta. Semne de **tromboză a sinusului transvers** și parțial sigmoid pe stânga.



Examen evolutiv:

Date imagistice, CT cerebrală
(08.02.2021) sugestive pentru:

- ✓ leziuni **difuze** de **demielinizare** ale creierului
- ✓ **encefalomalacie chistică** a emisferei cerebrale pe dreapta și în aria fronto-parietală stângă
- ✓ asociate cu **rarefiere difuză** a cortexului cerebral
- ✓ modificări **atrofice**

Diagnosticul cel mai probabil?

- Accident vascular cerebral ischemic a. cerebri media?
- Encefalita virală?
- Meningoencefalită?
- **Leucoencefalită multifocală progresivă?**
- Panencefalită?

Rezultatele clinico-paraclinice și imagistice sunt sugestive pentru infecția SARS-Cov-2 asociată cu leziuni difuze importante ale creierului

Argumente în favoarea SARS-CoV-2

□ Implicare cerebrală difuză:

Leziuni hipoxico-ischemice evolutive (acute-subacute)

Leziuni inflamatorii (leucoencefalită)

Leziuni vasculare: pro-trombotice (microangiotromboză, asociată cu tromboza sinusală transversală), ischemice, hemoragice

Leziuni distructiv-necrotice, demielinizante: necroză corticală laminară, encefalomalacie cu transformare chistică bilaterală difuză (fronto-parietală)

Cazul clinic 2

Băiat, vârsta – 9 luni

Febră (38,5 - 39,0° C)

Agitație

Devierea ochilor spre stânga

Limitarea mișcărilor de partea stângă a corpului

Mișcări involuntare în braț și picior de partea dreaptă a corpului

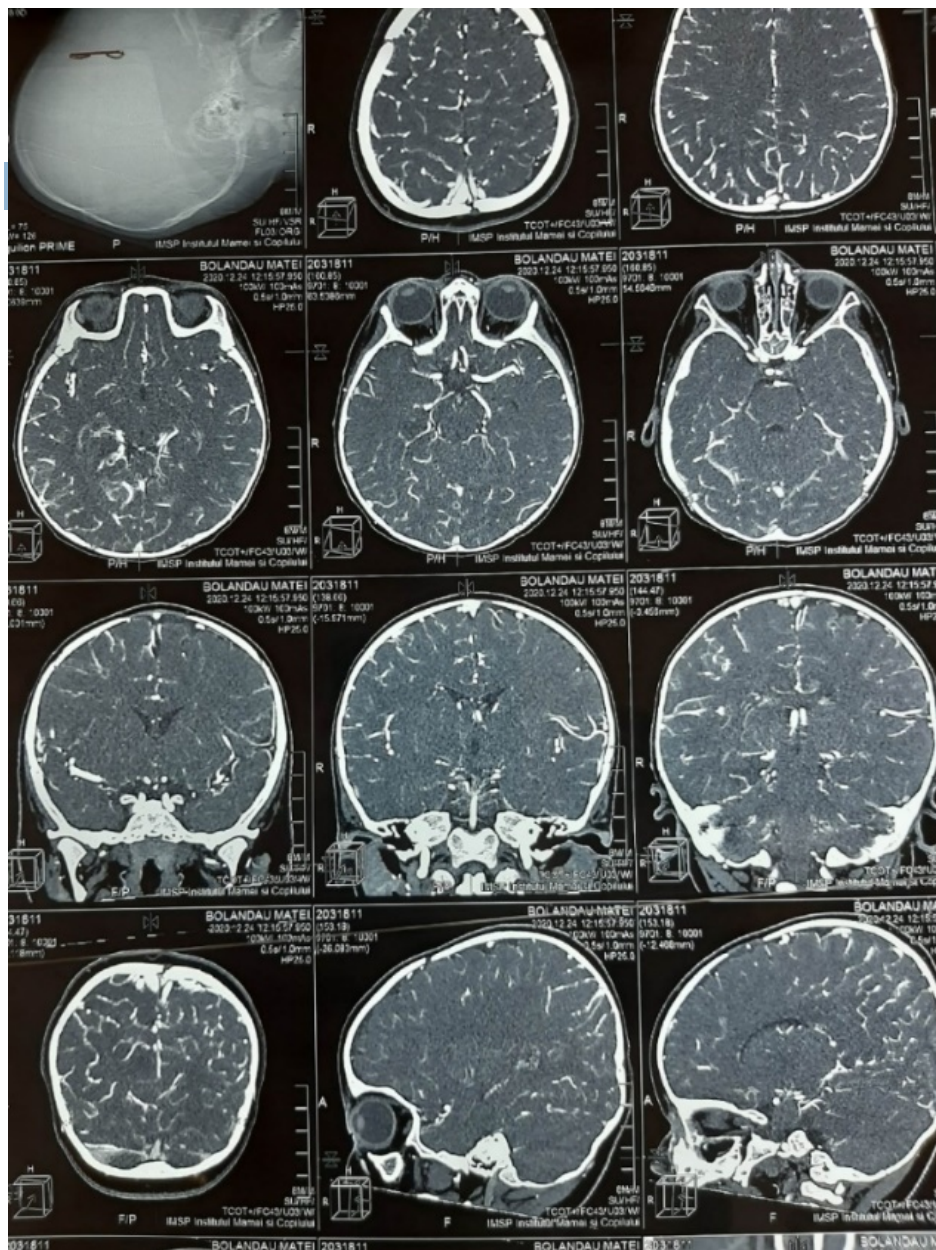
Examen neurologic

(aspecte patologice):

- Conștiența – Sopor (GCS - 11-10 p.)
- Ptoză palpebrală pe dreapta
- Hemipareză stângă (tip spastic)
- Hipotonie din partea dreaptă, mișcări involuntare
- ROT – crescute $S > D$
- Reflexe patologice – Babinschii pe partea stângă, clonusul piciorului
- Semne meningeale – rigiditatea gâtului
- F.O. – edem papilar moderat

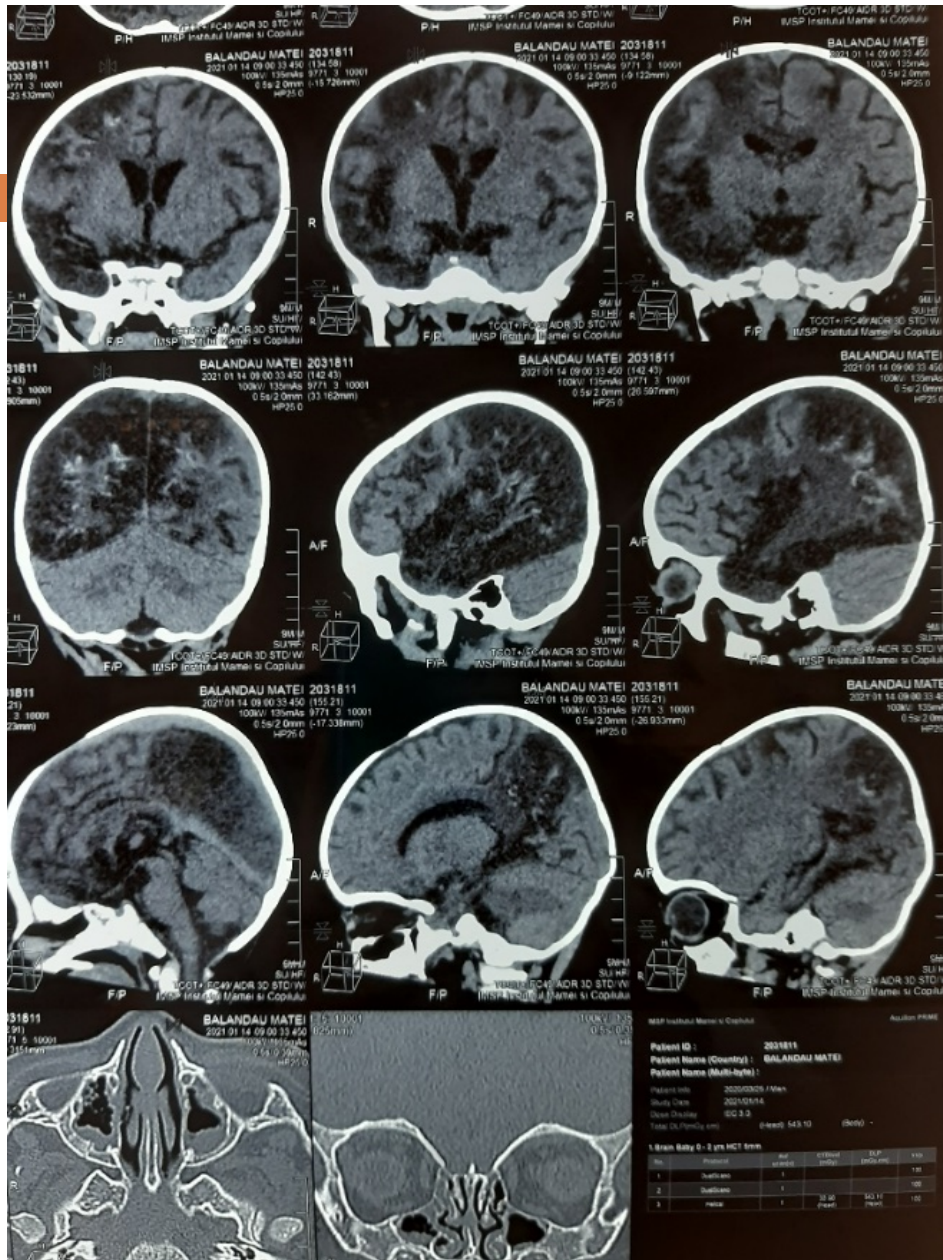
Istoricul cazului:

- Debut 02.12.20 cu rinoree, temperatura 37,7-38,2° C
- Copilul s-a tratat la domiciliu cu antipiretice și antibacteriene
- Pe 14.12.20 copilul a devenit somnolent, febra – 38,5 - 39,0° C, a apărut hemipareză în partea stângă a corpului
- A fost internat în secția de terapie intensivă. Pneumonie bilaterală.
- Teste de laborator: anemie, trombocitoză, neutrofilie, limfocitopenie, Indice de protrombină - 88%, ↓Ca, ↓Ig M și G HS I, CMV – negativ; trombocite, Alat, Asat, PCR, CK-MB, D-dedimeri, LDH, PCR, feritina↑ PL - proteinorahie
- Test SARS-CoV 2 (23.12.20, 11.01.21) - pozitiv. Test (18.01.21) IgM SARS-CoV 2 - 0,51 (N <1) - neg. IgG SARS-CoV 2 - 2,06 (N <1,4) - pozitiv.



CT cerebrală (29.12.20):

- ✓ **Zonă masivă de encefalo-malacie** în zona parieto-occipitală pe partea dreaptă și occipital pe stânga (encefalită?)
- ✓ **hemoragie intracerebrală** în zona **spleniului corpului calos** și periventricular pe partea stângă
- ✓ **hemoragie asociată cu edem** moderat în regiunea parietală pe dreapta
- ✓ semne de **hipoplazie a arterei cerebrale posterioare** din dreapta



RMN cerebrală (14.01.2021):

- ✓ Leziuni **supratentoriale acute / subacute** extinse, cu implicarea cortexului și materiei subcorticale albe
- ✓ Leziuni cerebrale cortico-subcorticale **multifocale cu necroză laminară**
- ✓ **Hipodensitate** în zona **spleniului** corpului calosum

Diagnosticul cel mai probabil?

- Accident vascular cerebral ischemic a. cerebri anterioară?
- Encefalita virală?
- Meningoencefalită?
- **Leucoencefalită cortical-subcorticală postvirală?**
- Panencefalită?

Argumentare

- **Rezultatele clinico-paraclinice și imagistice sunt sugestive pentru infecția SARS-Cov 2 complicată cu leziuni difuze severe ale creierului**

- ✓ encefalomalacie cu necroză laminară a țesutului cerebral
- ✓ angiopatie trombotică
- ✓ hemoragie intracerebrală periventriculară și în zona corpului calosum
- ✓ hipodensitate în zona spleniului corpului calosum

Tulburările neurologice – SARS-CoV-2



SARS-CoV-2 afectează aproape fiecare parte a neuraxisului

- SNC și periferic
 - enzima de conversie a angiotensinei de tip 2, mediază legarea virusului SARS-CoV-2 de celulele țintă, se găsește în celulele neuronale și în unele celule gliale ale SN

Substanța albă subcorticală, corpul calosum, nucleii bazali, trunchiul cerebral, cerebel, hipotalamus, etc.

- tulburările neurologice la copii pot apărea în absența simptomelor respiratorii

A fost demonstrată prezența ARN și a proteinelor SARS-CoV-2 în regiuni anatomice
distinse

Proteina SARS-CoV a fost cea mai abundentă în
mucoasa olfactivă (analiza imunohistochimică)

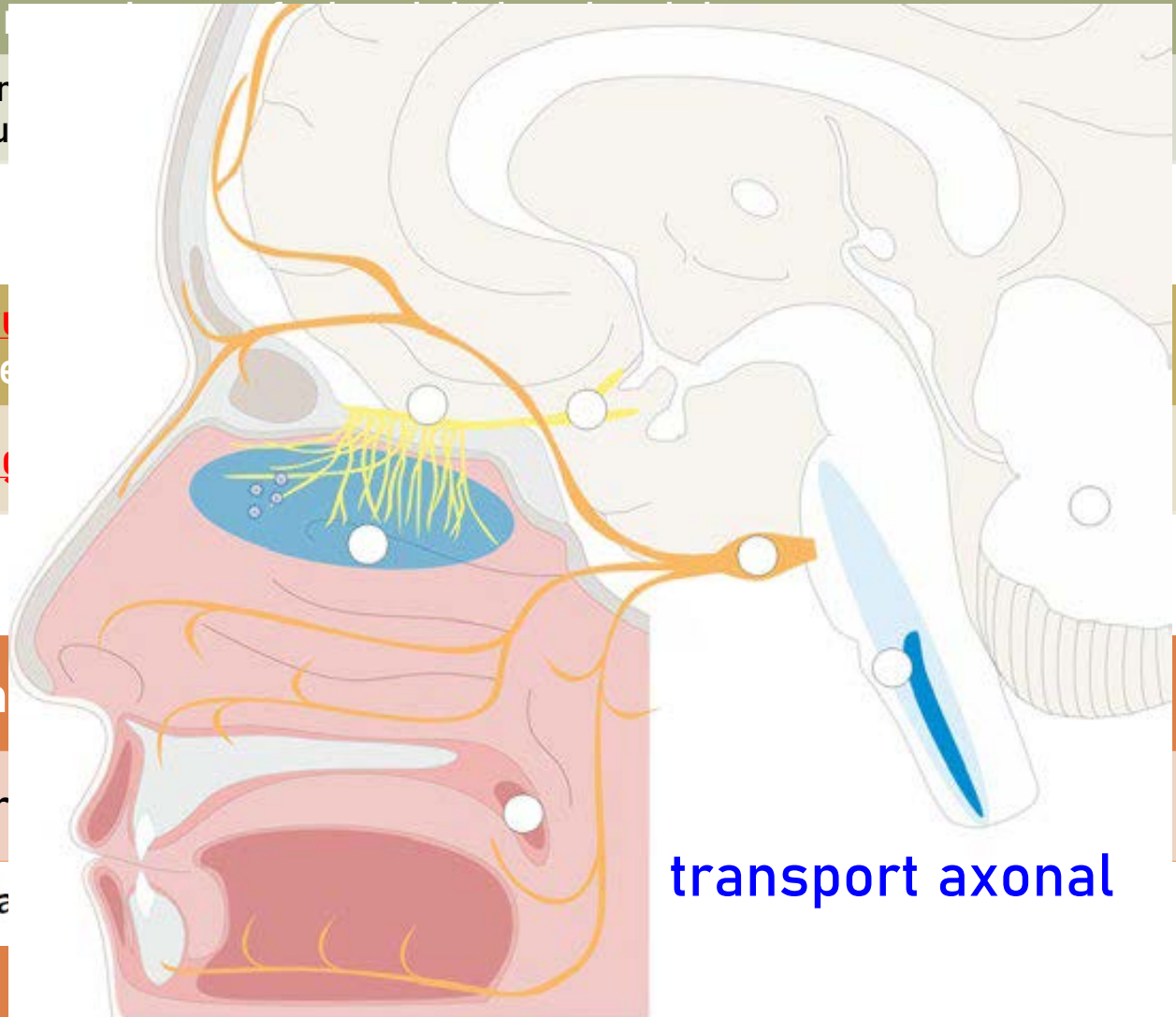
SARS-CoV-2 urmează strada
nervilor

În medula oblongă

Determină m

Microtromboza cer

Victor Max Corman^{ID}⁸, Helena Ra



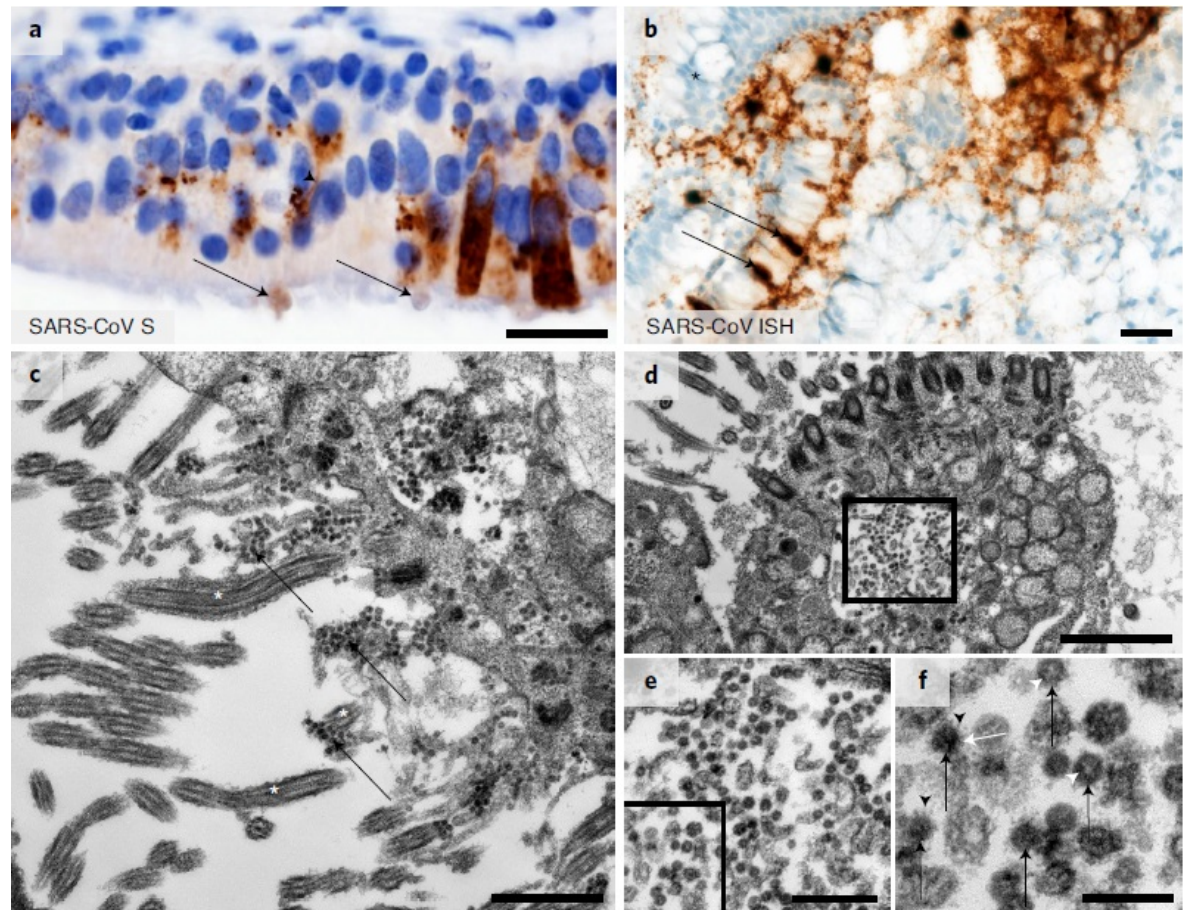
SARS-CoV-2 (neurotropismul față de
celulele olfactive și nervoase)

Tehnici imunohistochimice (ARN și proteine virale în celulele epiteliale olfactive)

Celulele care
adăpostesc virusul

**Proteina SARS-CoV S
în citoplasma celulelor
endoteliale**

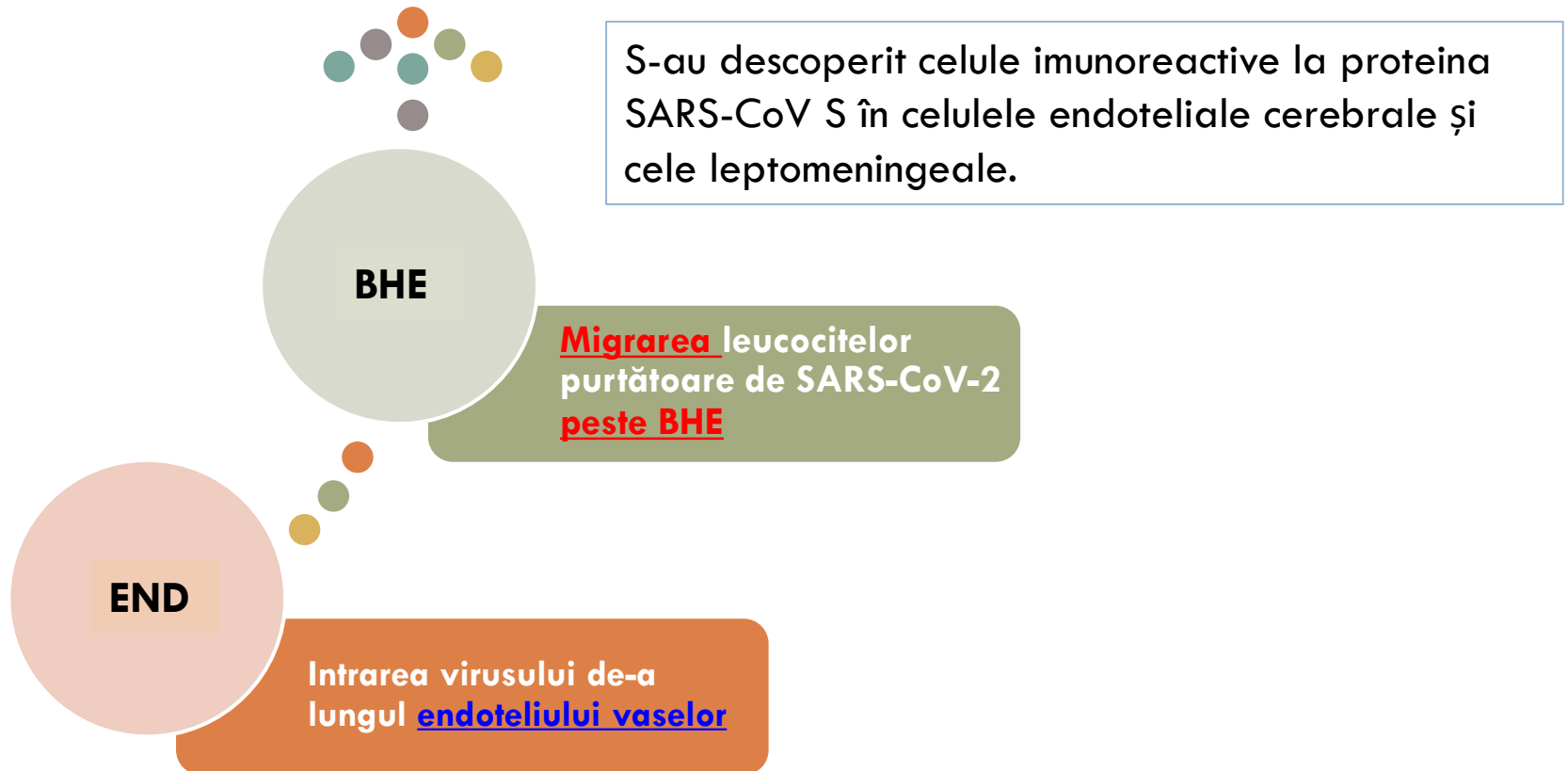
Răspuns imun înăscut
corelat cu LCR, unde s-
au constatat niveluri
crescute a mediatorilor
inflamatorii



I. Jenny Meinhardt, Josefine Radke, Frank L. Heppner. Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19. Nature Neuroscience. Published: 30 November 2020.

Alte mecanisme sau căi de intrare virală în SNC

- Pot exista alte mecanisme sau căi de intrare virală în SNC, posibil în combinație cu transportul axonal.



Mecanisme implicate în afectarea sistemului nervos în SARS-CoV-2

(1)

invazia virală directă – inflamație (encefalită, leucoencefalită, etc.) și **modificări trombotice** (AVC)

(2)

complicații **metabolice** și **multisistemice** datorate stărilor critice (Encefalopatie, AVC)

(3)

mecanisme **autoimune** post-virale (ADEM, GBS)

Encefalomielite acută diseminată (ADEM) sau LMP

Journal of Child Neurology

Este o **boală demielinizantă** acută a SNC monofazică (**rareori polifazică**), postinfecțioasă sau postvaccinală.

Fiziopatologia implică **răspunsul autoimun** tranzitoriu **îndreptat spre mielină** sau alte auto-antigene, posibil prin implicarea moleculară sau prin activarea nespecifică a **clonelor cu celule-T autoreactive**.

Din punct de vedere histologic, se caracterizează prin demielinizare și prin **infiltrarea spațiilor peretelui vascular și perivascular cu limfocite**, celule plasmatică și monocite.

Annals of Indian Academy of Neurology

Ann Indian Acad Neurol. 2011 Jul; 14(Suppl1): S60–S64

doi:

Incidența anuală a ADEM este la 100 000 populație.

Author information ► Article notes ► Copyright and Licensing

This article has been cited by other articles in PMC.

Afectează mai frecvent copiii (sub 10 ani). Cu o frecvență crescută a infecțiilor exantematice, vaccinarea la această grupă de vârstă este recomandată fără o cauză demonstrată. **Nu există** o

Cauze: este **precedată** de o boală (la peste 50% dintre persoane), la care urmează o infecție. Ocazional, se dezvoltă ca o ură, urlian și rubeolă în ultimele

Tableau 1 Causes d'ADEM rapportées dans la littérature, d'après [7,9,24,39].

Infections	Vaccinations
Virus	Rage
Rougeole (1/1000) ^a	Vaccin neural type Simple (1/300–1/7000) ^a
Rubéole (1/20 000) ^a	Vaccin non neural (<i>human diploid cell</i>) (<1/75 000) ^a
Varicelle (1/10 000) ^a	Diphtérie–tétanos–coqueluche (0,9/100 000) ^a
Oreillons	Poliomyélite
Influenza A ou B	Variole (3/665 000) ^a
HIV	Rougeole (vaccin vivant) (0,1/100 000) ^a
HTLV-1	Encéphalite japonaise (0,2/100 000) ^a
Hépatites A ou B	VHB (dix cas décrits) ^a
HSV, EBV, CMV, HHV6	Influenza
Coxsackie	Fièvre jaune
Coronavirus	

Bactéries

Streptococcus pneumoniae
Chlamydia pneumoniae
Campylobacter jejuni
Mycoplasma pneumoniae
Legionella
Leptospira
Borrelia burgdorferi
Rickettsia rickettsii

R. Sonnevile, M. Wolff.

Encéphalomyélite aiguë disséminée et encéphalites post-infectieuses graves. Reanimation (2007) 16, 452–462

152158

347331

Din punct de vedere patogenic



Check Access

Export



Handbook of Clinical Neurology

Volume 122, 2014, Pages 601-611



ADE
neur

itis and other

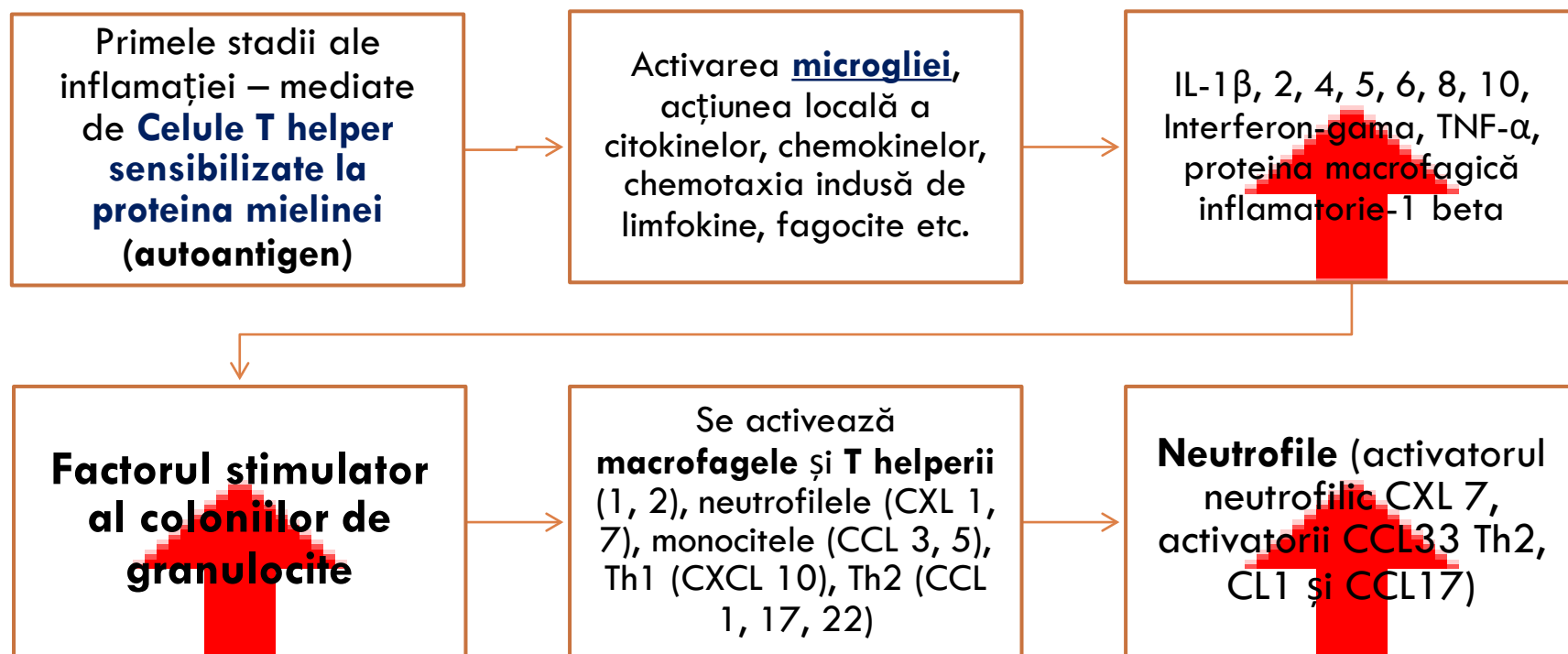
Diverse cauze **afectează** răspunsul sistemului imunitar

Apare **inflamația mediată imun**, care implică o criză severă a sistemului imun în SNC

Ca răspuns are loc **declanșarea acută sau subacută** a deficiențelor neurologice multifocale cu dureri de cap și tulburări ale nivelului conștienței (implică creierul, măduva spinării și, nervii optici)

Răspunsul sistemului imunitar în urma unei infecții (poate să dureze câteva săptămâni până la trei luni) la fel și după vaccin - pentru ca simptomele să apară, cauzează inflamație în SNC.

Aspecte patofiziologice (cascada inflamatorie - LCR)





**Cel mai frecvent –
ADEM**

**Lecoencefalita
hemoragică
acută (AHEM)
este o variantă
mai severă,
adesea fatală**

De obicei, se întâlnește forma
monofazică (frecvent în
copilărie), caracterizată prin
deficiențe neurologice
multifocale cu debut rapid

**Este recunoscută varianta
multifazică (cu recurențe)**

Metaanaliză

Oxford University Press

Oxford University Press
Public Health Emergency Collection

Public Health Emergency COVID-19 Initiative

[J Trop Pediatr](#). 2020 Sep 10 : fmaa070.

Published online 2020 Sep 10. doi: [10.1093/tropej/fmaa070](https://doi.org/10.1093/tropej/fmaa070)

PMCID: PMC7499728

PMID: [32910826](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32910826/)

Neurological Complications of SARS-CoV-2 Infection in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis

[Prateek Kumar Panda](#), MD, DM,^{f1} [Indar Kumar Sharawat](#), MD, DM,^{f1} [Pragnya Panda](#), MD,^{f2}

- Au fost căutate complicații neurologice la copii, prin utilizarea a șase baze de date electronice diferite (MEDLINE, EMBASE, Web of Science, CENTRAL, medRxiv și bioRxiv).
- Studii / serii de cazuri care au raportat manifestări neurologice ale COVID-19 la pacienți cu vârstă ≤ 18 ani, precum și rapoarte de caz.
- Din **21 de studii analizate**, 14 – au descris prevalența **manifestărilor neurologice nespecifice**, iar restul – complicațiile neurologice **specifice**.

Metaanaliză

□ **Din totalul de 3707 pacienți –**

- 623 (16,7%) – manifestări neurologice nespecifice / specifice;
- 581 (15,6%) – manifestări neurologice nespecifice (oboseală, cefalee, mialgie)
- 42 de copii (1,0%) – manifestări neurologice specifice (convulsii, encefalopatie, semne meningeale, afectare de nervi cranieni, modificări ale vederii).

Manifestările neurologice specifice precum convulsiile, encefalopatia și sindromul meningeal – mai frecvente la copiii cu cazuri severe și cu boli neurologice (9,0%).

□ **Din 3260 de pacienți, participanți la 14 studii –**

- 444 – manifestări neurologice nespecifice.
- Din 7 studii – 5 rapoarte de caz – caracteristici neurologice specifice cu simptome severe de COVID-19.

Rezultate

Frequency of neurological symptoms in children with SARS-CoV-2 infection

Symptoms	Number of studies/case reports (number of participants)	Predominant type of cases included	Number of patients with symptoms	Pooled estimates % (95% CI)	Heterogeneity (I^2 %)	p -Value for I^2
Fatigue/myalgia	11 (3129)	Mild	449	14.3 (13.1–15.6)	35	0.006
Headache	8 (3036)	Mild	114	3.7 (3.1–4.4)	31	0.01
Seizure	7 (380)	Severe	12	3.1 (1.8–5.4)	27	0.02
Encephalopathy	5 (198)	Severe	25	12.6 (8.7–17.9)	59	0.001

Discuții la cele 2 cazuri

1. Caracterul agresiv al leziunilor în cadrul infecției SARS-CoV-2 este determinat de tropismul virusului față de celulele SNC (nucleii subcorticali, cerebel, trunchi cerebral, hipotalamus, etc.)
2. Virusul poate pătrunde ușor în creier pe cale axonală prin căile olfactive, traversează BBB, afectează endoteliul vaselor, dar poate condiționa și modificări autoimune
3. Toate acestea determină inflamație, leziuni hipoxico-ischemice, hipercoagulabilitate cu formarea de trombi, hemoragii secundare, demielinizare, modificări necrotice, autoimune, etc.
4. Afectarea prin mecanisme complexe hipoxico-ischemice, inflamatorii, protrombotice și necrotice sunt sugestive pentru infecția SARS-Cov-2 la copii

SARS-Cov 2 la copii

Multe studii sugerează că COVID-19 are o evoluție ușoară la copii, însă nu există suficiente date despre această infecție la copii

În ciuda acestui fapt, există o serie de cazuri cu complicații severe din partea SNC asociate cu fenomene trombotice și neurodistructive

Similar cu manifestările respiratorii sau alte manifestări, virusul SARS-CoV 2 afectează SN la copil și uneori poate debuta doar cu leziuni izolate ale SNC

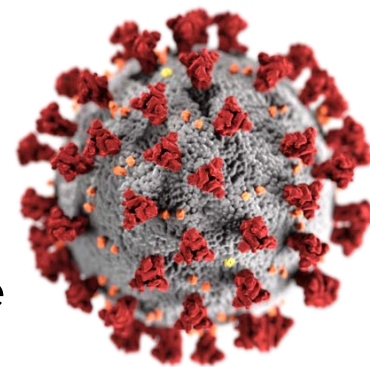
Simptomele neurologice ale COVID-19, observate la copiii mici sunt diverse, uneori cu tulburări severe ale conștienței, manifestări convulsive, mișcări patologice extrapiramidale, tulburări motorii și de vedere, etc.

Cazurile prezentate sugerează că infecția SARS-CoV-2 afectează SN al copilului, uneori determinând consecințe neurologice severe

Sunt necesare studii suplimentare privind infecția cu COVID-19, pentru elucidarea frecvenței infectării și a formelor de boală la copii

Recomandări

- Diagnosticarea precoce a infecției cu SARS-CoV-2 la copii
- Recunoașterea simptomelor obscure și severe la copilul mic
- Internarea timpurie a copiilor de vârstă mică
- Monitorizarea constantă a simptomelor
- Recunoașterea precoce a complicațiilor neurologice
- Transparență în situațiile cu COVID-19 la copii, pentru a preveni dezinformarea, interpretarea greșită a rezultatelor și pericolele asociate acestora.



NB. Copiii mici sunt expuși riscului de a dezvolta convulsii, encefalopatie, și alte complicații severe în cadrul infecției cu SARS-CoV-2.

Poll-uri

- 1. Numiți unele simptome de afectare a SNC în infecția SARS-CoV-2 la copiii mici?
 - somnolență
 - accese convulsive
 - paralizii ale membrelor
 - cefalee
- 2. Care sunt factorii de risc asociați cu rezultatele de laborator în COVID-19 pediatric?
 - scăderea numărului de limfocite
 - neutropenie
 - niveluri crescute de creatin kinază banda miocardică (CK-MB)
 - niveluri crescute ale D-dimerilor

**SOLIDARITATE
PROFESIONALISM**



NU LĂSAȚI VIRUSUL SĂ VĂ DOMINE VIAȚA!

Vă mulțumesc pentru atenție!

