

CAZ CLINIC

© SVETLANA HADJIU^{1,2}, CORNELIA CALCÎI^{1,2}, MARIANA SPRÎNCEAN^{1,2}, NINEL REVENCO^{1,2}

SVETLANA HADJIU^{1,2}, CORNELIA CALCÎI^{1,2}, MARIANA SPRÎNCEAN^{1,2}, NINEL REVENCO^{1,2}

ACCIDENTUL VASCULAR CEREBRAL ÎN INFECȚIA COVID-19 LA COPII

¹Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Departamentul Pediatrie;

²IMSP Institutul Mamei și Copilului

SUMMARY

THE STROKE IN COVID-19 INFECTION IN CHILDREN

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, children, stroke, pediatric

Scientific results show reports of SARS-CoV-2 infection in children. Recent findings have shown that one of the complications of COVID-19 in previously healthy infants is caused by damage to the cerebral vessels, expressed by cerebrovascular manifestations, such as ischemic and hemorrhagic stroke. In the paper we described 2 previously healthy infant children who suffered disabling ischemic and hemorrhagic strokes due to inflammation and post-infectious cerebral thrombotic angiopathies. Both infants (boys) were hospitalized in the infant neurology department. One child presented clinical manifestations characteristic of a stroke the day after the onset of the first symptoms of infection, the second - 3 weeks after the disease. The diagnosis was confirmed by brain imaging examinations, which showed evidence of diffuse inflammatory, vascular, destructive-necrotic damage. Although COVID-19 virus can affect brain damage and the development of stroke in previously healthy infants, it should not have diagnostic delays. Prompt recognition of stroke symptoms in SARS-CoV-2 cases and early initiation of treatment may be associated with promising clinical results.

РЕЗЮМЕ

ИНСУЛЬТ ПРИ ИНФЕКЦИИ COVID-19 У ДЕТЕЙ

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, Дети, инсульт, педиатрический

Научные результаты показывают наличие сообщений об инфекции SARS-CoV-2 у детей. Недавние исследования показали, что одно из осложнений COVID-19 у ранее здоровых младенцев вызвано повреждением сосудов головного мозга, которое выражается цереброваскулярными проявлениями, такими как ишемический и геморрагический инсульт. В статье описаны 2 ранее здоровых ребенка грудного возраста, перенесших инвалидизирующий ишемический и геморрагический инсульты из-за воспаления и постинфекционных церебральных тромботических ангиопатий. Оба младенца (мальчики) госпитализированы в отделение детской неврологии. У одного ребенка клинические проявления, характерные для инсульта, появились на следующий день после появления первых симптомов инфекции, у второго - через 3 недели после заболевания. Диагноз был подтвержден нейровизуализацией головного мозга, которая показала диффузное воспалительное, сосудистое, деструктивно-некротическое поражение. Хотя вирус COVID-19 может поражать головной мозг и провоцировать развитие инсульта у ранее здоровых младенцев, он не должен иметь задержек в диагностике. Своевременное распознавание симптомов инсульта в случаях SARS-CoV-2 и раннее начало лечения могут быть связаны с многообещающими клиническими результатами.

Introducere. Accidentul vascular cerebral (AVC) este o cauză majoră de morbiditate și deces la copii. Această patologie apare rar la copii, iar cauzele sunt diferite de cele ale adultului [1]. În AVC frecvent se constată mai mult de o cauză care declanșează boala. Efectul pandemiei Covid-19 asupra copiilor este dificil de cuantificat. AVC, poate fi o consecvență a acestei infecții la copii, iar tratamentul la timp poate reduce incidența dizabilității [1, 2]. Deficitul neurologic pe termen lung apare la 50% până la 85% dintre sugari și copii după AVC ischemic (AVCI) arterial [3]. Consecințele bolii sunt determinate de dizabilități semnificative pe tot parcursul vieții în majoritatea cazurilor. Deseori rezultatele slabe sunt asociate cu recunoașterea întârziată a AVC la copii [4]. Simptomele AVC pediatric sunt atribuite frecvent mimicriilor acestei patologii, cum ar fi migrena, encefalita, tumorile și paralizia Todd postictală, care pot reprezenta până la o cincime din cazurile care prezintă simptome asemănătoare bolii [5]. Studiile anterioare au demonstrat întârzieri mari în efectuarea examenului neuroimagic la copiii cu AVC [6, 7]. Studii recente au sugerat că întârzierile în solicitarea asistenței medicale și particularitățile clinice specifice de debut al AVC pediatric au fost predictive pentru diagnosticul întârziat al AVC și a cauzei de bază [8, 9, 10]. Această situație ar trebui să încurajeze creșterea gradului de conștientizare profesională a AVC la copii și a valorii potențiale a diagnosticului și tratamentului precoce, de preferință prin extinderea eforturilor educaționale actuale a medicilor [10].

În lucrare am descris 2 copii sugari anterior sănătoși care au suferit AVCI și hemoragic pe fondal de infecție cu coronavirus 2019 (COVID-19). AVC s-a dezvoltat în termeni precoce sau de la 3 până la 4 săptămâni de la infecția cu boala (COVID-19). Ambii copii au fost internați în secția neurologie a IMSP IMC, după ce au primit tratament pentru infecția acută în secțiile specializate pentru COVID-19.

Cazuri clinice.

Cazul 1. Un băiat cu vârsta de 7 luni, s-a prezentat cu febră 37,7° C, somnolență, refuzul alimentației, accese epileptice tonico-clonice bilaterale, limitarea mișcărilor pe partea stângă a corpului, nu urmărește obiectele. Istoricul cazului: antecedentele perinatale – neagravate; până la adresarea curentă copilul s-a dezvoltat corespunzător vârstei cronologice: comunica, urmărește obiectele, se juca cu jucăriile, ședea în șezut; părinții copilului au suportat COVID-19 cu 2 săptămâni în urmă. Debutul bolii acut, cu febră, a doua zi de dimineață a apărut hemipareză pe partea stângă a corpului. Copilul a fost internat în secția de terapie intensivă cu suspjecție de encefalită. Examenul obiectiv identifică următoarele simptome: obnubilare (GCS - 11-12 p.), asimetrie facială (colțul gurii coborât pe partea stângă, ptoză a pleoapei pe stânga), globii

oculari deviați spre stânga, anizocorie (pupila S > pupila D), hemipareză centrală pe partea stângă a corpului, ROT bilateral crescute (S > D), clonus lapicioare, bilateral (S > D). Date de laborator: testul rapid SARS-CoV 2 – pozitiv, Ig M și G HS I, CMV – negativ, PCR – crescut, CK-MB – crescut, D-dimerii – crescut, LDH – crescut (sugestiv pentru furtună de citokine), 25(OH) – scăzut, limfocitele – scăzute (predictor a nevoii de oxigenoterapie și ventilație asistată), neutrofilie (predictor al bolii severe), puncția lombară – proteinorahie (semnificație pentru un proces inflamator-distructiv). Radiografiile toracice: Sindrom de detresă respiratorie; Pneumonie bilaterală. Oftalmoscopie – atrofiere parțială a nervului optic. A fost efectuat examenul imagistic cerebral prin CT și RMN cerebrală (fig. 1, 2).

Diagnosticul clinic: AVC ischemic supratentorial acut-subacut bilateral a. cerebri media. Leucoencefalită multifocală progresivă. Hemoragie corticală difuză pe dreapta. Tromboză a sinusului transvers și parțial sigmoid pe stânga.

Argumentele în favoarea SARS-CoV-2 sunt determinate de implicarea cerebrală difuză prin: Leziuni hipoxico-ischemice evolutive. Leziuni inflamatorii. Leziuni vasculare: pro-trombotice (microangiostromboză, asociată cu tromboză sinusală transversală), leziuni ischemice și hemoragice. Leziuni distructiv-necrotice.

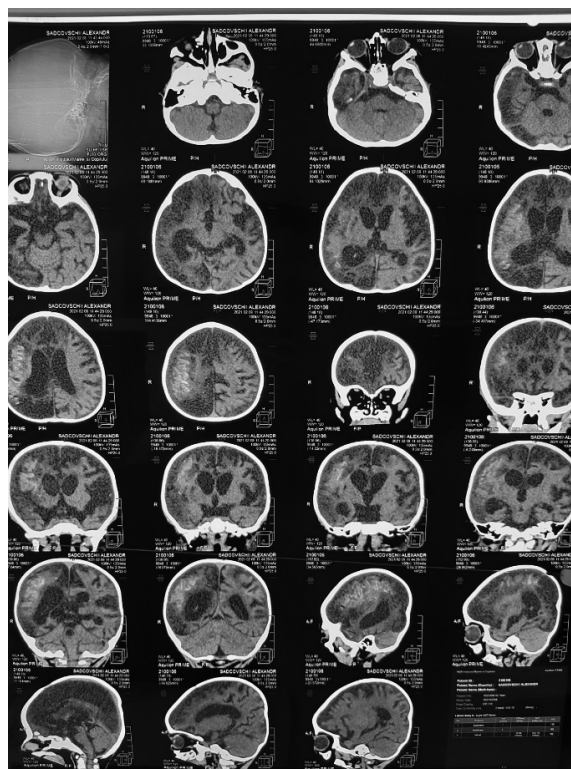


Fig. 1. CT cerebrală (14.01.2021) date sugestive pentru leziuni degenerativ-distructive în regiunile fronto-parietale și periventriculare, encefalomalacie pe dreapta de genă hipoxico-ischemică asociată cu necroză corticală laminară. Modificări atrofice corticale.

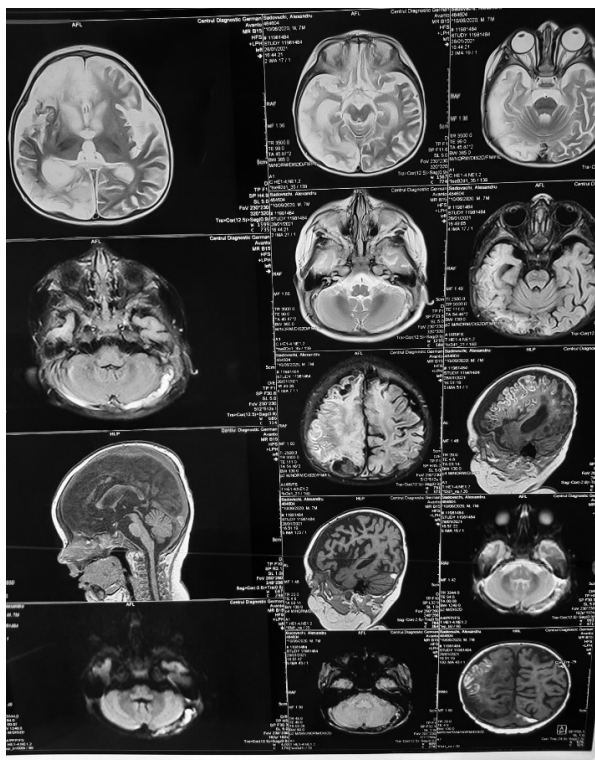


Fig. 2. RMN cerebrală (28.01.21). Zone difuze de encefalomalacie cu transformare chistică bilaterală fronto-parietală. Leziuni ischemice (AVC ischemic) supratentoriale acut-subacute D>S. Imbibiție hemoragică corticală difuză pe dreapta. Semne de tromboză a sinusului transvers și parțial sigmoid pe stânga.

Cazul 2. Un băiat cu vârsta de 9 luni, s-a prezentat cu febră 39,2° C, agitație, devierea ochilor spre stânga, limitarea mișcărilor de partea stângă a corpului, mișcări involuntare în braț și picior de partea dreaptă a corpului. Istoricul cazului: Debutul bolii cu rinoree, febră 37,7-38,2° C. Copilul a tratat la domiciliu cu antipiretice și antibiotice. Peste 3 săptămâni copilul a devenit somnolent, febră 38,5 - 39,2° C, a apărut hemipareză pe partea stângă a corpului. Examen neurologic (aspecte patologice): conștiența – sopor (GCS - 11-10 p.); ptoză palpebrală pe dreapta; hemipareză pe partea stângă a corpului (tip spastic); hipotonie din partea dreaptă a corpului, mișcări involuntare; ROT – crescute S>D; reflexe patologice – semnul Babinski pe partea stângă, clonusul piciorului; semne meningeale – rigiditate a gâtului. Fundul de ochi – edem papilar moderat. Teste de laborator: anemie, trombocitoză, neutrofilie, limfocitopenie, Indice de protrombină – scăzut (88%), Ca – scăzut, 25(OH) – scăzut, Ig M și G HS I, CMV – negativ; trombocite – crescute, Alat, Asat, PCR, CK-MB, D-dedimeri, LDH, PCR, feritina – toate crescute. Puncția lombară – proteinorahie. Test SARS-CoV 2 – pozitiv. IgM SARS-CoV 2 - 8,04 (N <1,4) - pozitiv. IgG SARS-CoV 2 - 2,06 (N <1,4) - pozitiv.

Radiografiile pulmonare: Pneumonie bilaterală. A fost efectuat examenul imagistic prin CT (14.01.21): date sugestive pentru leziuni degenerativ-distructive în regiunile fronto-parietale și periventriculare, encefalomalacie pe dreapta de genăz hipoxic-ischemică asociată cu necroză corticală laminară. Modificări atrofice intracerebrale. RMN cerebrală (fig. 3). **Diagnosticul clinic:** AVC ischemic supratentorial extins acut-subacut bilateral a. cerebri media. Leucoencefalită cortical-subcorticală postvirală. Hemoragie în zona spleniului corpului calos, parietală pe dreapta și periventriculară pe stânga. Hipoplazia arterei cerebrale posterioare dreapta. **Argumentele în favoarea SARS-CoV-2.** Rezultatele clinico-paraclinice și imagistice sunt sugestive pentru infecția SARS-Cov-2 complicată cu leziuni difuze severe ale creierului, prin: afectare hipoxic-ischemică cu encefalomalacie și necroză laminară a țesutului cerebral, angiopatie trombotică, hemoragie intracerebrală.



Fig. 3. RMN cerebrală (14.01.2021): Leziuni hipoxico-ischemice (AVC ischemic) supratentoriale acute / subacute extinse. Implicarea cortexului și materiei subcorticale albe. Leziuni cerebrale cortico-subcorticale multifocale cu necroză laminară. Hipodensitate în zona spleniului corpului calosum.

Cazurile descrise în acest raport relevă caracteristici clinice pentru infecția cu SARS-CoV-2, incluzând markeri crescuți ai inflamației sistemice, afectare pulmonară, într-un caz – disfuncție multiplă de organe (sindromul inflamator multisistem – MIS). Ambii copii au prezentat dereglări vasculare prin angiopatie

trombotică și hemoragie intracerebrală extinsă, într-un caz – Tromboza sinusurilor venoase. Unul dintre copii a îndeplinit criteriile pentru MIS pediatric, având în vedere prezența febrei. Aceste două cazuri ilustrează faptul că afectarea cerebrovasculară din COVID-19 poate prezenta o complicație severă a acestei infecții la copiii sugari anterior sănătoși. Uneori acestea îndeplinesc criteriile pentru MIS pediatric.

Discuții. S-a descoperit că boala provocată de infecția cu Coronavirus (COVID-19) determină o gamă largă de manifestări neurologice, inclusiv AVC. Incidența problemelor cerebrovasculare la pacienții cu sindrom respirator acut sever după coronavirus (SARS-CoV-2) a fost raportată între 2% și 6% [11, 12]. Deși ratele anuale de incidență ale AVC ischemic arterial pediatric (AIS) variază între 1,3 și 1,72 cazuri la 100 000 de copii în Europa și America de Nord, există puține rezultate descrise în literatura de specialitate privitor la AVC în infecția COVID-19 la copii [3]. Unele studii discută caracteristicile clinice și imagistice sugestive pentru arterita inflamatorie sistemică postinfecțioasă complicată prin implicarea sistemului nervos central (SNC). Pacienții discutați au avut prezentări clinice care s-au suprapus, dar nu au îndeplinit criteriile pentru MIS pediatric sau arteriopatie cerebrală focală [13]. În studiul nostru ambii copii au prezentat AVC ischemice cu transformare hemoragică și necroză laminară, unul din copii a îndeplinit criteriile pentru MIS pediatric.

În studiile anterioare a fost descris recent despre apariția AVC datorat ocuziei vaselor mari (OVM) ale creierului ca manifestare prezentă a COVID-19 la tinerii adulți, majoritatea fără comorbidități medicale preexistente. Cel mai tânăr pacient, anterior sănătos, a raportat că a suferit un AVC după ce a dobândit infecția COVID-19 [13]. Un alt raport anterior oferă descrieri despre prezența AVCI din cauza OVM intracraniale după infecția cu COVID-19 la copiii anteriori sănătoși [12]. Deși majoritatea rapoartelor indică faptul că copiii sănătoși cu infecție SARS-CoV-2 au doar simptome ușoare, datele emergente sugerează că unii vor dezvolta o boală care pune viața în pericol, denumită MIS pediatric (sindrom hiperinflamator întârziat care apare în mediu la 25 de zile după debutul simptomelor COVID-19 [14]. Necâtând la faptul că insuficiența multisistemică a organelor a fost descrisă la copiii cu MIS pediatric, AVC după OVM cerebral nu a fost raportat anterior ca manifestare clinică. Pacienții raportați în studiu au suferit un AVC intracranial după OVM cerebrale în decurs de 3 până la 4 săptămâni de la infecția cu SARS-CoV-2 [12]. Unul din studiile prezentate oferă dovezi de arterită a arterelor cerebrale medii, asociată cu dovezi de laborator pentru leziuni cardiace și renale, însoțite de markeri autoimuni sistemici crescuți. Un alt copil cu AVC bilateral cu distribuție în artere cerebrale la posterioră a prezentat dovezi de arterită la examenul prin angiografie cerebrală [12, 14].

Este cunoscut faptul că numeroase infecții virale ale copilului provoacă AVC pe fondal de artere intracerebrale postinfecțioase. Unele dintre cele mai implicate în acest proces sunt arterele carotide interne, ca model caracteristic – implicarea unilaterală, în absența bolii sistemice [7].

Recent, a fost descris un caz de AVC la un copil cu rezultate pozitive pentru SARS-CoV-2 în probele de lichid nazofaringian și cefalorahidian [15]. Copiii descriși în acest raport au prezentat cu caracteristicile clinice pentru AVC bilaterale, incluzând markeri crescuți ai inflamației și disfuncție multiplă de organe (într-un caz).

Îndatele din literatura de specialitate, referitor la cazurile cu COVID-19, este raportat un spectru larg de complicații legate de inflamația vasculară, inclusiv AVCI, cu un număr larg de mecanisme fiziopatologice [16, 17, 18].

Calea vasculară de afectare a SNC este legată de enzima de conversie a angiotensinei de tip 2 (ACE2) care mediază legarea virusului SARS-CoV-2 de celulele endotelului vascular producând infectarea lor. ACE2 sunt găsiți pe mai mult de șase țesuturi umane, incluzând țesutul endotelial vascular, neuronal, pulmonar, cardiac și renal. Studiile de laborator efectuate pe șoareci transgenici infectați cu coronavirusul care exprimă receptorii ACE2 umani au dezvăluit un proces inflamator limfocitar cu afectare sistemică multiplă de organe sub formă de vasculită a SNC. Acest mecanism de afectare a sistemului vascular cerebral poate genera diferite consecințe neurologice cu o varietate de sindroame clinice [19, 20]. Interacțiunea virusului SARS-CoV-2 cu receptorii ACE2 conduce la creșterea valorilor tensiunii arteriale, ulterior cu generarea riscurilor semnificative pentru accidente vasculare cerebrale cu caracter hemoragic. Interacțiunea proteinei spike virală cu ACE2 din endotelul capilar, favorizează dereglarea barierei hemato-encefalice (BHE) cu invazi virală a SNC. O ipoteză că inflamația endotelială directă indusă de virus reprezintă un alt mecanism de disfuncția organelor și hipercoagulabilitate la pacienții cu COVID-19 [16, 21, 22]. Fenomenele protrombotice determinate de disfuncția endotelială au loc la nivelul microcirculației cerebrale, vaselor meningeale, explicând unele cazuri ale AVC sau de tromboze venoase cerebrale. Acestea sunt corelate cu leziunile din encefalitele necrotice, alte leziuni inflamatorii neurologice, unele forme ale AVC. Pacienții infectați cu SARS-CoV-2 au o predispoziție crescută pentru tromboze cerebrale atât arteriale cât și venoase. Trombozele sunt cauzate de inflamația excesivă și activarea trombocitară consecutivă, la fel, de disfuncția endotelială și staza sangvină. SARS-CoV-2 induce reacții inflamatorii sistemice, cauzând un dezechilibru între mecanismele homeostatice procoagulante/ anticoagulante. Perturbările statutului protrombotic asociază un risc crescut pentru evenimente acute, precum: AVCI, tromboembolism pulmonar, tromboze venoase profunde, etc. [19].

Separat, poate exista un fenomen inflamator postinfecțios care nu este rezultatul unei infecții virale acute, ci mai degrabă este secundar la autoimunitate imediată de anticorpi imunoglobulinei G, care este mecanismul propus pentru MIS-pediatic [14]. Acest mecanism poate reprezenta mecanismul prin care pacienții cu SARS-CoV-2 au dezvoltat AVCI, având în vedere spectrul evolutiv de prezentare la 3 până la 4 săptămâni după infecția cu SARS-CoV-2, cu dovezi de laborator ale inflamației sistemice. Cazurile descrise mai sus arată că infecția COVID-19 la copiii sugari (anterior sănătoși) poate afecta vasele din creier întâmpinându-i la ceva timp după boală. Afectarea vaselor pare să aibă o fază prodromală asimptomatică și poate duce la accidente vasculare cerebrale invalidante și care pun viața în pericol. Este important să recunoaștem această complicație COVID-19 și să fim conștienți de faptul că această întâlnire se întâmplă la copii. Conștientizarea acestei entități poate facilita diagnosticul precoce și tratamentul copiilor afectați.

Concluzii. Infecția cu virusul COVID-19 se întâlnește la copii și poate condiționa afectări multiple de organe și sisteme printre care și ale vaselor cerebrale. Accidentul vascular cerebral (AVC) reprezintă una din complicațiile acestei infecții la copiii sugari anterior sănătoși. Copiii care suferă un AVC au în general întârzieri diagnostice. Recunoașterea promptă a simptomelor AVC în cazurile cu SARS-CoV-2 și inițierea timpurie a tratamentului pot fi asociate cu rezultate clinice promițătoare.

BIBLIOGRAFIE

1. Braun KP, Kappelle LJ, Kirkham FJ, Deveber G. Diagnostic pitfalls in pediatric ischemic stroke. *Dev Med Child Neurol.* 2006; 48(12):985–990 7.
2. Braun KP, Rafay MF, Uiterwaal CS, Pontigon AM, DeVeber G. Mode of onset predicts etiological diagnosis of arterial ischemic stroke in children. *Stroke.* 2007; 38(2):298–302
3. Böhmer M, Niederstadt T, Heindel W, et al. Impact of childhood arterial ischemic stroke standardized classification and diagnostic evaluation classification on further course of arteriopathy and recurrence of childhood stroke [published online ahead of print December 7, 2018]. *Stroke.* doi:10.1161/STROKEAHA.118.023060
4. Gabis LV, Yangala R, Lenn NJ. Time lag to diagnosis of stroke in children. *Pediatrics.* 2002; 110(5): 924–928 4.
5. Ganesan V, Hogan A, Shack N, Gordon A, Isaacs E, Kirkham FJ. Outcome after ischemic stroke in childhood. *Dev Med Child Neurol.* 2000; 42(7):455–461 2.
6. McGlennan C, Ganesan V. Delays in investigation and management of acute arterial ischaemic stroke in children. *Dev Med Child Neurol.* 2008; 50(7):537–540.
7. Wintermark M, Hills NK, DeVeber GA, et al.; VIPS Investigators. Clinical and imaging characteristics of arteriopathy subtypes in children with arterial ischemic stroke: results of the VIPS study. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2017;38(11):2172–2179.
8. Rafay MF, Pontigon AM, Chiang J, et al. Delay to diagnosis in acute pediatric arterial ischemic stroke. *Stroke.* 2009; 40(1): 58 – 64 8.
9. Saver JL. Time is brain: quantified. *Stroke.* 2006; 37(1): 263–266 3.
10. Shellhaas RA, Smith SE, O'Tool E, Licht DJ, Ichord RN. Mimics of childhood stroke: characteristics of a prospective cohort. *Pediatrics.* 2006; 118(2):704–709.
11. Ellul MA, Benjamin L, Singh B, et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol.* 2020;19(9): 767–783.
12. Brian Appavu, Doris Deng, Michael Morgan Dowling, et al. Arteritis and Large Vessel Occlusive Strokes in Children After COVID-19 Infection. *Pediatrics.* 2021; 147(3): e2020023440
13. Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, et al. Large vessel stroke as a presenting feature of Covid-19 in the young. *N Engl J Med.* 2020; 382(20):e60.
14. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, et al.; Overcoming COVID-19 Investigators; CDC COVID-19 Response Team. Multisystem inflammatory syndrome in U.S. children and adolescents. *N Engl J Med.* 2020; 383(4): 334–346.
15. Mirzaee SMM, Gonçalves FG, Mohammadifard M, Tavakoli SM, Vossough A. Focal cerebral arteriopathy in a pediatric patient with COVID-19. *Radiology.* 2020;297(2): E274–E275.
16. Becker RC. COVID-19-associated vasculitis and vasculopathy. *J Thromb Thrombolysis.* 2020;50(3): 499–511.
17. Cavalcanti DD, Raz E, Shapiro M, et al. Cerebral venous thrombosis associated with COVID-19. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2020;41(8): 1370–1376.
18. Belani P, Schefflein J, Kihira S, et al. COVID-19 is an independent risk factor for acute ischemic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2020;41(8):1361–1364.
19. Prateek Kumar Panda, Indar Kumar Sharawat, Pragnya Panda, et al. Neurological Complications of SARS-CoV-2 Infection in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Trop Pediatr.* 2020 Sep 10: fmaa070.
20. Sophia Tsabouri, Alexandros Makis, Chrysoula Kosmeri, Ekaterini Siomou. Risk Factors for Severity in Children with Coronavirus Disease 2019. *Pediatr Clin North Am.* 2021; 68(1): 321–338.
21. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. *ACS Chem Neurosci.* 2020;11(7):995–998.
22. Yang J, Petitjean SJL, Koehler M, et al. Molecular interaction and inhibition of SARS-CoV-2 binding to the ACE2 receptor. *Nat Commun.* 2020; 11(1): 4541.