

SINDROMUL INFLAMATOR MULTISISTEMIC ÎN INFECȚIA COVID-19 LA COPII

Corina Conica – doctorand, **Svetlana Șciuca**, membru corespondent al Academiei de Științe a Moldovei, prof.univ., dr.hab.șt.med., șef Clinică Pneumologie, Departament Pediatrie, USMF „Nicolae Testemitanu”

Rezumat

Sindromul inflamator multisistemic la copii (MIS-C) este o complicație post-infecție cu SARS-CoV-2, caracterizată prin afectare multisistemică, inflamație severă și risc crescut de insuficiență a organelor vitale. Manifestările clinice includ febră persistentă, afectare cardiovasculară, tulburări respiratorii, gastrointestinale, hepatice și hematologice. Diagnosticul se bazează pe criterii clinice, biologice și serologice conform ghidurilor internaționale recente. Managementul implică terapie intensivă multidisciplinară, suport respirator și cardiovascular, corecție hidroelectrolitică și tratament imunomodulator (corticosteroizi, imunoglobuline intravenoase). Cazul clinic prezentat descrie evoluția filminantă a MIS-C la un sugar de 6 luni, care în pofida terapiei intensive a dezvoltat insuficiență multiplă de organe soldată ulterior cu deces. Literatura de specialitate subliniază importanța recunoașterii rapide a simptomelor, aplicării protocoalelor terapeutice standardizate și a colaborării multidisciplinare. Supravegherea continuă a parametrilor clinici și biochimici, împreună cu terapia imunomodulatoare, rămân pilonii esențiali în reducerea mortalității.

MULTISYSTEM INFLAMMATORY SYNDROME IN CHILDREN (MIS-C) WITH COVID-19

Corina Conica – Ph.D. student, **Svetlana Șciuca**- corresponding member Academy of Sciences of Moldova, university professor, Ph.D., Head of Clinic of Pulmonology, Department of Pediatrics, State University of Medicine and Pharmacy „Nicolae Testemitanu”, Chisinau, Republic of Moldova

Abstract

Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) is a post-infectious complication of SARS-CoV-2, characterized by multisystem involvement, severe inflammation, and an increased risk of vital organ failure. Clinical manifestations include persistent fever, cardiovascular impairment, and respiratory, gastrointestinal, hepatic, and hematological disorders. Diagnosis is based on clinical, biological, and serological criteria, according to recent international guidelines. Management involves multidisciplinary intensive care, respiratory and cardiovascular support, hydro-electrolytic correction, and

immunomodulatory treatment (corticosteroids, intravenous immunoglobulins). The presented clinical case describes the fulminant evolution of MIS-C in a 6-month-old infant, who, despite intensive therapy, developed multiple organ failure that ultimately resulted in death. The specialized literature emphasizes the importance of early recognition of symptoms, implementation of standardized therapeutic protocols, and multidisciplinary collaboration. Continuous monitoring of clinical and biochemical parameters, together with immunomodulatory therapy, remain essential pillars in reducing mortality.

Introducere

Sindromul multiinflamator sistemic la copii (MIS-C - Multisystem Inflammatory Syndrome in Children) este o entitate clinică severă, apărută în contextul pandemiei COVID-19 și descrisă pentru prima dată în primăvara anului 2020. Acest sindrom se caracterizează printr-un răspuns multiinflamator sistemic, care apare datorită unui mecanism imunologic post-infecțios la 2–6 săptămâni după suportarea infecției sau asociat episodului acut cu SARS-CoV-2 [1].

Datele epidemiologice internaționale sugerează o incidență relativ redusă, însă impactul asupra sănătății publice și asupra familiilor afectate este considerabil. În primele valuri pandemice, SUA și Europa au raportat mii de cazuri de MIS-C, cu o mortalitate globală situată între 0,5 și 3%. Conform datelor CDC, în anul 2023 au fost raportate 117 cazuri de MIS-C în Statele Unite ale Americii, ceea ce reprezintă o scădere de peste 80% comparativ cu 2022 și de aproape 98% față de vârful epidemic din 2020–2021 [2]. Această reducere a incidenței este corelată cu creșterea imunității populationale, schimbările în variabilitatea virală (predominanța tulpinii Omicron, asociată cu forme mai blânde) și campaniile de vaccinare în rândul copiilor [3]. Vârsta mediană a copiilor afectați a fost de 7 ani, iar majoritatea nu prezentau comorbidități preexistente. Sugarii dezvoltă mai rar MIS-C, dar formele sunt mai severe, cu mortalitate crescută [4]. Deși în prezent incidența pare să fi scăzut, sindromul rămâne o entitate clinică gravă, cu evoluție fulminantă și potențial letal, mai ales la pacienții mici și vulnerabili.

Patogenie. Patogenia sindromului multiinflamator sistemic la copil este complexă și insuficient elucidată în totalitate, dar literatura recentă sugerează că se află la intersecția dintre răspunsul imun dereglat post-infecțios, inflamația sistemică și susceptibilitatea genetică individuală. Spre deosebire de infecția acută cu SARS-CoV-2, unde mecanismul principal este replicarea virală directă și lezarea tisulară, MIS-C apare la 2–6 săptămâni după episodul infecțios și se caracterizează printr-o activare imună exagerată, asemănătoare fenomenelor autoimune și autoinflamatorii din diferite maladii [5, 6].

Datele actuale susțin ipoteza că MIS-C este o consecință a unui răspuns imun tardiv la SARS-CoV-2. În numeroase serii clinice, testele PCR

erau negative la momentul diagnosticului, în timp ce serologia IgG era pozitivă, indicând o expunere anterioară și o reacție post-infecțioasă [7]. Un aspect esențial este activarea anormală a limfocitelor T. Studiile imunologice au arătat o expansiune policlonală a subsetului CD8+ T citotoxici, cu expresia crescută a markerilor de activare (HLA-DR, CD38) și cu secreția masivă de citokine proinflamatorii (IL-6, TNF- α , IFN- γ). În paralel, se observă o depleție tranzitorie a limfocitelor T reglatoare (Treg), ceea ce reduce controlul mecanismelor autoreactive. Pe de altă parte, limfocitele B sintetizează anticorpi cu reactivitate încrucișată, orientați nu doar împotriva antigenelor virale, ci și împotriva structurilor antigenice proprii (endoteliale, cardiace). Acest fenomen de mimetism molecular explică afectarea endotelială și cardiovasculară caracteristică MIS-C [5, 16].

Sistemul imun înăscut este la rândul său profund implicat. Celulele monocitare și macrofagele prezintă un fenotip proinflamator, cu eliberare accentuată de IL-1 β , IL-6 și TNF- α , asemănător cu sindroamele de activare macrofagică. Aceste citokine induc o inflamație sistemică rapid progresivă, ce determină febră persistentă, disfuncție endotelială și leziuni tisulare multiorganice [8, 9]. Un rol aparte îl joacă complementul, cu activarea cascadei C3a/C5a și depuneri de complexe imune circulante. Aceste mecanisme contribuie la microangiopatia trombotică, reflectată clinic prin creșterea D-dimerului și prin afectarea microvasculară la nivel renal, cutanat și cardiac endoteliul vascular este o țintă centrală a inflamației. Studiile histopatologice au demonstrat inflamație endotelială difuză cu infiltrat inflamator perivascular și expresia crescută a moleculelor de adeziune (ICAM-1, VCAM-1). Aceasta favorizează recrutarea leucocitelor și perpetuarea inflamației [10]. În plus, există dovezi ale unei disfuncții microvasculare generalizate, asemănătoare bolii Kawasaki, dar cu un profil distinct. În timp ce în boala Kawasaki afectarea principală vizează arterele coronare, în MIS-C se observă mai frecvent disfuncție ventriculară acută și șoc cardiogen, ca urmare a infiltratului inflamator miocardic și a injuriei endoteliale sistemice.

Un concept discutat în literatura recentă este implicarea superantigenelor virale în realizarea mecanismelor patogenice ale MIS-C din infecția COVID-19. Proteina Spike a SARS-CoV-2 conține o secvență asemănătoare superantigenului stafilococic enterotoxina B, care ar putea induce o activare policlonală masivă a limfocitelor T. Acest mecanism explică asemănările clinice dintre MIS-C și sindromul de șoc toxic [11].

Tabloul clinic.

Apărut pentru prima dată la începutul pandemiei COVID-19, MIS-C a ridicat semne majore de întrebare prin tabloul său clinic polimorf, asemănător cu boala Kawasaki, sindromul de șoc toxic și sepsisul bacterian, afectând simultan mai multe organe și sisteme, ceea ce face diagnosticul dificil, în special în stadiile incipiente. Studiile internaționale subliniază faptul că

manifestările clinice ale MIS-C combină elemente asemănătoare bolii Kawasaki, sindromului de șoc toxic și sepsisului bacterian, dar cu trăsături distincte. Manifestarea cardinală este febra persistentă, prezentă în toate seriile publicate. Conform datelor CDC, peste 90% dintre copiii cu MIS-C prezintă febră $>38^{\circ}\text{C}$ pentru minimum 24–72 de ore. La aceasta se asociază frecvent simptome gastrointestinale – dureri abdominale, vărsături și diaree — raportate în peste 80% dintre cazuri, ceea ce explică de ce unii pacienți sunt investigați inițial pentru abdomen acut chirurgical [11, 12]. Afectarea cardiovasculară este o caracteristică centrală. Studii multicentrice au arătat că între 40–60% dintre copii dezvoltă disfuncție miocardică sau șoc cardiogen, necesitând suport cu inotropi [13, 14]. Creșterea troponinei și a NT-proBNP este frecventă, iar ecocardiografia poate evidenția disfuncție ventriculară stângă, insuficiențe valvular sau dilatații coronariene. Aceste particularități diferențiază MIS-C de boala Kawasaki clasică, unde anevrismele coronariene predomină, în timp ce în MIS-C disfuncția ventriculară acută este mai frecventă.

Manifestările cutanate și mucoase includ rash polimorf, conjunctivită non-purulentă și modificări ale extremităților, întâlnite la 50–70% dintre pacienții cu MIS-C. În cazuri mai rare se întâlnește adenopatia cervicală. Simptomele respiratorii sunt raportate în mai puțin de o treime dintre cazuri și sunt, de regulă, secundare insuficienței cardiace sau inflamației sistemice, nu pneumoniei virale directe [6, 16].

Modificările de laborator reflectă un proces inflamator și activarea imună excesivă, astfel sunt detectate valori majorate a proteinei C-reactive, VSH, D-dimerului, feritinei, fibrinogenului, alături de limfopenie și trombocitopenie variabilă. Markerii de injurie cardiacă (troponină, NT-proBNP) sunt adesea crescuți, subliniind afectarea miocardică severă în sindromul MIS-C.

Deși rareori raportat în comparație cu numărul total de copii infectați, MIS-C are o semnificație clinică majoră datorită riscului de șoc cardiogen și insuficiență poliorganică, necesitând adesea tratament în secțiile de terapie intensivă. În ansamblu, tabloul clinic al MIS-C este dominat de febră persistentă, manifestări gastrointestinale și cardiovasculare, erupții cutanate și modificări biologice marcate, configurând o entitate clinică distinctă, cu potențial evolutiv sever. Recunoașterea rapidă și diferențierea de alte sindroame inflamatorii sau infecțioase sunt esențiale pentru inițierea precoce a tratamentului.

Tratament.

Tratamentul sindromului multiinflamator sistemic la copii necesită o abordare multidisciplinară, adaptată severității clinice, implicării organelor și resurselor locale. Managementul adecvat necesită intervenție promptă și tratament imunomodulator specific, bazat pe ghidurile internaționale recente ale American College of Rheumatology (ACR), Organizației Mondiale a Sănătății

(WHO) și Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Terapia imunomodulatoare – imunoglobulina intravenoasă (IVIG) și glucocorticoizi – rămâne standardul de aur al tratamentului. În cazurile refractare se poate recurge la terapia biologică cu un mecanism de blocare a citokinelor, astfel de agenți ca anakinra (inhibitor IL-1) sau infliximab [15].

Caz clinic.

Se prezintă cazul clinic al copilului M. M. în vârstă de 6 luni care pe data de 15.01.2023 se internează în secția Reanimare și terapie intensivă IMSP IMC în stare foarte gravă determinate de insuficiență cardio-respiratorie severă, sindrom hipertermic, sindrom toxic, apatic, molatic, hipodinamic, coma I-II scor Glazgow 8-9 puncte. Din anamneză copilul se consideră bolnav de 2 zile, când a apărut sindromul febril, cu maxime până la 38,5-39°C, respirație tahipneică, dispnee, dificultate de alimentație. În dinamică stare cu agravare, motiv pentru care părinții se adresează la unitatea de primiri urgente a Institutului Mamei și Copilului.

Copilul este născut la termen de 38 săptămâni, per vias naturalis, de la II sarcina, I naștere (prima sarcină avort spontan). Masa la naștere 3200g, talia 52cm, evaluat în sala de naștere cu scorul Apgar a fost 8/9 puncte. Sarcina a fost monitorizată ca fiziologică, fără modificări la ultrasonografia fetală. Dezvoltarea fizică la momentul internării corespunde vârstei, masa- 7300g (29P, -0,56z), talia- 63cm (37P, -0,34z).

Din anamneza patologică se cunoaște că în perioada 28.12.2022-05.01.2023 copilul a fost spitalizat în cadrul Spitalului clinic municipal pentru copii nr. 1 cu diagnosticul de bronhopneumonie bilatreală. Pe parcursul spitalizării copilul a prezentat dezechilibre hidroelectrolitice severe asociate deshidratării și transaminaze hepatice majorate, fapt pentru care a fost transferat în secția Gastrologie IMSP IMC. Acolo s-a aflat până pe 10.01.2023, externându-se în stare satisfăcătoare.

În secția de Reanimare și terapie intensivă copilul a fost evaluat conform protocolului ABCDE, s-au identificat semne de acidoză metabolică decompensată și insuficiență cardio-respiratorie severă. Testarea pentru SARS-CoV-2 a fost pozitivă atât la copil, cât și la mamă.

Pe parcursul internării, starea pacientului a fost fluctuantă, predominând episoade de hipoglicemie urmate de hiperglicemie compensatorie, insuficiență respiratorie progresivă, tulburări metabolice severe și insuficiență multiplă de organ. La examenul clinic s-au observat edeme periferice, hepatosplenomegalie și raluri crepitante bilaterale pulmonare.

Analizele de laborator au evidențiat anemie moderată, trombocitoză, hipertransaminazemie, hiponatremie inițială, iar echilibrul acido-bazic a arătat acidoză metabolică persistentă.

În contextul infecției SARS-CoV-2, copilul a dezvoltat bronhopneumonie bilaterală severă, insuficiență respiratorie de gradul II–III

fapt pentru care a necesitat suportul respirator prin oxigenoterapie și ulterior intubație oro-traheală și ventilație mecanică. În evoluția bolii, copilul a prezentat multiple episoade de hipoglicemie, apatie, hipotonie, tulburări de conștiință. S-au administrat tratamente antibacteriene (inițial Cefazidim, ulterior Ceftriaxon și Metrogil), corticoterapie și terapie infuzională pentru corecția dezechilibrelor hidroelectrolitice și metabolice. Evoluția a fost rapid progresivă, în ciuda măsurilor terapeutice complexe, în urma stopului cardio-respirator s-a constatat decesul biologic la 21 ianuarie 2023.

Discuții.

Sindromul multiinflamator sistemic la copii (MIS-C) reprezintă o complicație rară, dar severă a infecției cu SARS-CoV-2, caracterizată prin afectarea multiplă a organelor, disfuncție cardiovasculară, tulburări hematologice și inflamatorii marcante. În literatura de specialitate, majoritatea cazurilor de MIS-C evoluează favorabil sub tratament adecvat, cu imunoglobuline intravenoase, corticosteroizi și suport hemodinamic, însă formele severe, în special la sugari, pot avea un prognostic rezervat și pot finaliza cu deces [2, 5, 16, 17]. Factorii de risc pentru evoluții complicate includ vârsta foarte mică, afectarea severă cardiacă și multisistemică, debutul rapid al simptomelor după infecția acută cu SARS-CoV-2. Conform ghidurilor CDC (2023-2024), OMS (2021) și ACR (2022) din cadrul managementului MIS-C, cazul clinic prezentat întrunește toate criteriile pentru a stabili diagnosticul de sindrom multiinflamator systemic [18, 19, 20]. Acestea sunt:

Vârsta pacientului: <18 ani → 6 luni

Febră persistentă: prezentă pe parcursul internării

Confirmarea infecției SARS-CoV-2: pozitiv Ag rapid și PCR

Proces inflamator:

- Proteina C reactivă → crescută (<24)
- Fibrinogen ↑/Trombocitoză $756 \times 10^9/L$
- AST/ALT crescute (AST 480 U/L, ALT 150 U/L)
- Lactat majorat

Disfuncție multiplă de organe:

- Cardiovascular: hipotensiune, necesitate suport hemodinamic
- Respirator: insuficiență respiratorie gr. II–III
- Renal: creatinină ↑, diureză scăzută
- Hepatic: hipertransaminazemie, bilirubină ↑
- Neurologic: comă, hipotonie, edem cerebral

Din perspectiva clinică și terapeutică, acest caz subliniază necesitatea identificării rapide a semnelor de severitate: afectarea cardiovasculară, hipotensiune, disfuncția organelor vitale și tulburări metabolice severe. Monitorizarea intensivă, evaluarea continuă a parametrilor inflamatori și suportul multisistemic sunt esențiale pentru MIS-C, dar nu garantează întotdeauna supraviețuirea în formele fulminante.

Concluzii

În concluzie, MIS-C poate fi definit ca o hiperactivare imună post-infecțioasă, declanșată de interacțiunea complexă dintre răspunsul adaptativ dereglat, activarea imună înăscută, injuria endotelială și susceptibilitatea genetică. Prognosticul este variabil, fiind favorabil în majoritatea cazurilor cu management prompt și intensiv. Totuși, formele fulminante, mai ales la sugari și copii cu afectare multisistemică severă, pot evolua rapid spre insuficiență respiratorie, șoc cardiovascular și, în unele cazuri, evoluție nefavorabilă cu deces. Diagnosticarea precoce a MIS-C și managementul multidisciplinar sunt critice pentru pacientul pediatric. Monitorizarea continuă a parametrilor hemodinamici, biologici și inflamatori, suportul respirator și cardiovascular, precum și tratamentul imunomodulator adecvat (corticosteroizi, imunoglobuline i/v) contribuie semnificativ la reducerea mortalității.

Bibliografie

1. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, 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(10239):1771–8. doi: 10.1016/s0140-6736(20)31103-x
2. Yousaf AR, Lindsey KN, Wu MJ, et al. Notes from the Field: Surveillance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children — United States, 2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2024;73:225–228
3. Holm M, Espenhain L, Glenthøj J, et al. Risk and Phenotype of Multisystem Inflammatory Syndrome in Vaccinated and Unvaccinated Danish Children Before and During the Omicron Wave. *JAMA Pediatr.* 2022;176(8):821–823. doi:10.1001/jamapediatrics.2022.2206
4. Conica C., Selevestru R., Șciuca S. Post-COVID19 pulmonary complications in infants- clinical-imaging approaches.= În: *Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*, 2023, Nr. 4, p. 81-84. ISSN 2345-1467
5. Cattalini M, Taddio A, Bracaglia C, et al. Childhood multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 (MIS-C): Insights into pathogenesis and implications for treatment. *Front Immunol.* 2022;13:941009. doi:10.3389/fimmu.2022.941009
6. Hoste L, Van Paemel R, Haerynck F. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: a systematic review. *Eur J Pediatr.* 2021;180:2019–34.)
7. Consiglio CR, Cotugno N, Sardh F, et al. The immunology of multisystem inflammatory syndrome in children with COVID-19. *Cell.* 2020;183(4):968–981.e7.

8. Vella LA, Rowley AH. Current Insights Into the Pathophysiology of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Curr Pediatr Rep* (2021), 1–10 Epub 20211019. doi: 10.1007/s40124-021-00257-6).
9. Șciuca S, Selevestru R, Conica C, Băluțel T, Rotaru-Cojocari D. Particularities of respiratory manifestations of COVID-19 infection of children; *One Health and Risk Management*, 2022, Vol 3, ISSUE 3, p. 33-38.
10. Toubiana J, Poirault C, Corsia A, Bajolle F, Fourgeaud J, Angoulvant F, et al. Kawasaki-Like Multisystem Inflammatory Syndrome in Children During the Covid-19 Pandemic in Paris, France: Prospective Observational Study. *Bmj* (2020) 369:m2094. doi: 10.1136/bmj.m2094
11. Hoste L, Van Paemel R, Haerynck F. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: a systematic review. *Eur J Pediatr*. 2021;180:2019–34.]
12. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, et al. Multisystem inflammatory syndrome in U.S. children and adolescents. *N Engl J Med*. 2020;383:334–46
13. Abrams JY, Oster ME, Godfred-Cato SE, et al. Factors linked to severe outcomes in multisystem inflammatory syndrome in children. *Clin Infect Dis*. 2021;73(12):e457–64.
14. Belay ED, Abrams J, Oster ME, et al. Trends in geographic and temporal distribution of US children with MIS-C. *JAMA Pediatr*. 2021;175(8):837–45
15. Magali Noval Rivas, Rebecca A. Porritt, Mary Hongying Cheng, Ivet Bahar, Moshe Arditi, *Frontiers in Pediatrics*. Therapies for MIS-C: Clinical Review. 2025; doi:10.3389/fped.2025.1553861
16. Gudumac E., Sciuca S., Ceban E. Esențialul în infecția COVID-19 la copii. Chisinau, 2021, 304 p. ISBN 978-9975-82-205-3
17. Conica C., Selevestru R., Palii I., Sciuca S. Pulmonary damage in the evolution stages of COVID-19 infection. In: Abstract book The 37 Balkan Medical week „Perspectives of the Balkan Medicine in the post COVID-19 era”, Chisinau, Republic of Moldova, June 7-9, 2023, p. 259
18. <https://www.cdc.gov/mis/hcp/case-definition-reporting/index.html>
19. Clinical management of COVID-19: living guideline. Annex 5: Case definitions of MIS-C (Section14). <https://app.magicapp.org/#/guideline/j1WBYn>
20. Lauren A. Henderson, Scott W. Canna, Kevin G. Friedman, Mark Gorelik, Sivia K. Lapidus, Hamid Bassiri, Edward M. Behrens, Kate F. Kernan. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19. *Arthritis & Rheumatology* Volume 74, Issue 4 pp. e1-e20