



# Síndrome Inflamatória Multissistêmica associada à COVID-19: uma complicação pediátrica da pandemia

*COVID-19-associated Multisystem Inflammatory Syndrome: a pediatric complication during the pandemic*

Juliano José Jorge<sup>1</sup>, Isabella Bassetti<sup>2</sup>

## RESUMO

Desde o surgimento da pandemia de COVID-19, casos de febre e inflamação sistêmica tardias, similares à Doença de Kawasaki, têm surgido na população pediátrica, sendo denominados Síndrome Inflamatória Multissistêmica associada à COVID-19. Estes quadros podem ir de apenas febre prolongada, até grave envolvimento gastrointestinal e cardíaco, com choque refratário e falência de múltiplos órgãos. Aneurismas de carótida podem surgir na evolução, levando a complicações em longo prazo. O pronto reconhecimento desta entidade com tratamento precoce de suporte geral, uso de imunoglobulina humana endovenosa e outras drogas imunomoduladoras, pode evitar evolução para casos graves e até mesmo fatais, assim como proteger o paciente de complicações crônicas, principalmente cardíacas.

**Descritores:** Síndrome de resposta inflamatória sistêmica, infecções por Coronavirus, síndrome de linfonodos mucocutâneos.

## Introdução

Desde o surgimento da pandemia de Coronavírus em 2019, notamos que crianças e adolescentes têm sido menos afetados. Estatísticas nacionais da Ásia, Europa e América do Norte mostram que os casos pediátricos são cerca de 2,1% a 7,8% do total de casos de COVID-19<sup>1-3</sup>. E naqueles indivíduos infectados, os sintomas se mostram mais leves em crianças do que em adultos, com uma pequena proporção de crianças necessitando internação hospitalar<sup>4</sup>. Porém, com a evolução da pandemia, começaram a ser reportados casos de quadros febris cerca de 4-6 semanas após

## ABSTRACT

Since the emergence of the COVID-19 pandemic, cases of late fever and systemic inflammation similar to Kawasaki Disease have appeared in the pediatric population, this entity was called Multisystem Inflammatory Syndrome associated with COVID-19. The presentation can range from just prolonged fever to severe gastrointestinal and cardiac involvement with refractory shock and multiple organ failure. Carotid aneurysms can arise in the course leading to long-term complications. The prompt recognition of this syndrome with early treatment with general support, use of Human Intravenous Immunoglobulin and other immunomodulatory drugs, can prevent progression to severe and even fatal cases, as well protect the patient from chronic complications, especially the cardiac ones.

**Keywords:** Systemic inflammatory response syndrome, Coronavirus infections, mucocutaneous lymph node syndrome.

picos de infecções agudas pelo SARS-CoV-2<sup>5</sup>. Um estudo do Centers for Disease Control and Prevention (CDC) documentou a presença de 570 casos e 10 mortes, com média de idade de 8,3 anos, e em 99% dos casos havia RT-PCR ou sorologia positiva para a COVID-19<sup>6</sup>.

A apresentação clínica é similar a outras condições inflamatórias multissistêmicas conhecidas em Pediatria, como a Doença de Kawasaki e a Síndrome do Choque Tóxico<sup>7-8</sup>, porém esta nova entidade apre-

1. Clínica Dr. Juliano Jorge, Departamento de Alergia e Imunologia Clínica - Maringá, PR, Brasil.

2. Unicesumar, Faculdade de Medicina - Maringá, PR, Brasil.

Submetido em: 27/02/2021, aceito em: 07/09/2021.

Arq Asma Alerg Imunol. 2021;5(4):357-60.

senta algumas particularidades, sendo denominada Síndrome Inflamatória Multissistêmica associada à COVID-19 (MIS-C). Os principais sintomas são: febre prolongada, diarreia, *rash* cutâneo, conjuntivite, edema de extremidades, alterações de mucosas, envolvimento do sistema nervoso central, lesões cardíacas e aneurismas de artérias coronárias, podendo ocorrer evolução para choque cardiogênico e falência de múltiplos órgãos<sup>9</sup>.

De modo diferente da doença de Kawasaki, que acomete preferencialmente a população asiática e menores de 5 anos, a MIS-C ocorre em indivíduos mais velhos (descritos casos até em pacientes com 21 anos de idade) e é mais prevalente em populações de origem afro-americana e hispânicos<sup>10</sup>. Outras características mais marcantes da MIS-C em relação às demais síndromes inflamatórias são que os sintomas abdominais, leucopenia, elevação de peptídeo natriurético cerebral (BNP), troponina, PCR e ferritina são muito mais proeminentes<sup>11</sup>.

### Fisiopatologia

A população pediátrica apresenta uma menor tendência a apresentar quadros agudos graves de COVID-19, provavelmente devido a alterações moleculares existentes entre adultos e crianças. O receptor primário para a entrada do vírus nas células é a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2). A ECA2 é coexpressa associada a uma serino protease transmembrana (TMPRSS2), sendo ela a responsável por clivar a proteína *spike* viral em dois fragmentos: S1, essencial para a fixação viral; e S2, que guia a fusão viral na célula-alvo<sup>12</sup>. Crianças expressam menor quantidade de ECA2 no seu epitélio pulmonar, e a expressão da TMPRSS2 é regulada por níveis de andrógenos e seus receptores, que são reduzidos em menores de 12 anos de idade<sup>13</sup>.

O surgimento da MIS-C pode estar associado a um mecanismo chamado aprimoramento anticorpo dependente. Ele já foi descrito em outras infecções virais como na dengue e zika vírus<sup>14</sup>. Consiste na formação de imunocomplexos contendo o antígeno viral e anticorpos não neutralizantes. As porções FC destes anticorpos não neutralizantes dos imunocomplexos se ligam a receptores específicos nas membranas de células imunitárias, levando à entrada do vírus na célula de um modo independente da tradicional ligação da proteína *spike* viral à ECA2. Anticorpos não neutralizantes anti-*spike* para SARS-CoV-1 têm sido implicados na piora da inflamação em primatas

e em macrófagos humanos, o que leva à hipótese de que estes mesmos tipos de anticorpos contra SARS-CoV-2 podem estar associados à resposta inflamatória exacerbada da MIS-C<sup>15</sup>.

O sistema imune inato parece ser responsável pela cascata inflamatória que leva ao dano tecidual. Os macrófagos, estimulados pela resposta de anticorpos, aumentam a captura viral, levando à produção aumentada de citocinas pró-inflamatórias, num fenômeno chamado tempestade de citocinas<sup>16</sup>. O soro de pacientes com MIS-C revela níveis elevados de IL-1B, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, interferon gama e TNF<sup>5</sup>.

Imunofenotipagem por citometria de fluxo mostra linfopenia de células B e T, com redução de CD4, CD8, células gama/delta<sup>17</sup>.

Autoanticorpos também têm sido implicados na patogênese da MIS-C. Foram detectados anticorpos anti-endogлина, anti MAP2K2 (*mitogen-activated protein kinase 2*), anti-caseína quinase, anti-Jo e anti-La, assim como reatividade de anticorpos contra proteínas envolvidas na regulação imune, função endotelial e biologia gastrointestinal. A geração de autoanticorpos é muito interessante em tentar explicar parte da resposta imunológica exagerada, porém seu exato papel na patogênese da MIS-C ainda não foi determinado<sup>5</sup>.

Os neutrófilos também desempenham seu papel, com a formação de armadilhas extracelulares dos neutrófilos (NET). Estas agem como uma rede de DNA livre, histonas e conteúdo dos grânulos dos neutrófilos, ampliando a resposta inflamatória e gerando um estado protrombótico<sup>18</sup>.

### Quadro clínico

A definição de caso de MIS-C é baseada na apresentação clínica: evidência de acometimento de dois ou mais órgãos, ausência de outras causas infecciosas evidentes e confirmação de infecção ou exposição recente ao SARS-CoV-2.

O espectro clínico vai desde um quadro febril persistente, passando por situação que simula a Doença de Kawasaki, até quadros graves com choque refratário e falência de múltiplos órgãos<sup>19</sup>.

Os critérios da Organização Mundial da Saúde para o diagnóstico de MIS-C são listados a seguir.

(1) Idade: 0-19 anos.

(2) Sinais de inflamação: febre e elevação de marcadores inflamatórios (PCR, ferritina) por três ou mais dias.

(3) Principais características (pelo menos dois dos seguintes itens):

- conjuntivite não purulenta bilateral ou exantema mucocutâneo;
- choque ou hipotensão;
- disfunção miocárdica, pericardite, valvulite ou alterações em artérias coronárias (inclui achados ecocardiográficos, elevação de troponina ou BNP);
- evidência de coagulopatia (alteração de tempo de protrombina, KPTT, elevação de D-dímero);
- alterações gastrointestinais agudas (diarreia, vômitos, dor abdominal).

(4) Exclusão de outras causas infecciosas.

(5) RT-PCR ou sorologia positivos para COVID-19, ou contato recente (4 semanas) com pacientes com COVID-19<sup>19</sup>.

Em comparação com a Doença de Kawasaki, um maior número de pacientes com MIS-C se apresenta com envolvimento cardíaco, sintomas gastrointestinais, hiponatremia, hipoalbuminemia. Cerca de 80% dos pacientes com MIS-C apresenta lesões cardíacas, com elevação dos níveis de troponina e BNP<sup>20</sup>.

## Tratamento

Ainda não há um protocolo unificado de tratamento para a MIS-C, mas a maioria dos centros de referência tem adotado protocolos específicos, baseando-se no tratamento de Doença de Kawasaki, sempre envolvendo equipe multidisciplinar com pediatra, intensivista, infectologista, cardiologista e imunologista.

O suporte geral é crucial, com atenção aos sinais vitais, hidratação e estado metabólico. Drogas vasoativas podem ser necessárias, e recomenda-se tratamento com antibióticos de amplo espectro.

A primeira opção de tratamento específico é o uso de imunoglobulina humana endovenosa, na dose de 2 g/kg, infundida lentamente, por cerca de 12 horas. Outras drogas imunomoduladoras, como Infliximabe (anti-TNF), Tocilizumabe (anti-IL-6) e Anakinra (anti-IL-1R) têm mostrado níveis de eficácia, no entanto não há consenso sobre seu uso, podendo ser aplicadas de acordo com a disponibilidade e da experiência de uso da equipe de atendimento<sup>21</sup>.

O uso de esteroides é preconizado. Dexametasona em baixas doses parece ser benéfica em suprimir

a resposta imune exagerada. Outras drogas, como metilprednisolona e prednisolona, também têm sido utilizadas, porém ainda são necessários mais estudos para identificar o verdadeiro papel dos esteroides, suas doses ótimas e qual é a droga específica mais apropriada.

Avaliação de coagulopatia é imperativa, e se houver alterações nos níveis de D-dímero ou no coagulograma, deve ser discutida com hematologista pediátrico a terapia com anticoagulantes. Aspirina em baixas doses (3-5 mg/kg) é utilizada até que avaliação ecocardiográfica exclua presença de lesões ou aneurismas em artérias coronárias<sup>22</sup>.

Aneurismas de coronárias têm sido identificados não somente nos casos graves, mas também em casos onde as únicas manifestações eram febre e alterações de marcadores inflamatórios. Logo, é obrigatória a avaliação ecocardiográfica e dosagem de troponina e/ou BNP na abordagem inicial. Em casos graves pode ser necessário acompanhamento com ecocardiogramas diários, assim como realização deste exame no momento de alta e com duas e seis semanas após a alta<sup>23</sup>. A ressonância magnética cardíaca pode ser utilizada, mas é um exame restrito aos grandes centros e de difícil execução, principalmente em pacientes jovens e em estado geral grave<sup>24</sup>.

O paciente pode receber alta hospitalar quando estiver afebril, normotenso, hidratado, sem necessidade de O<sub>2</sub> suplementar, e as provas de atividade inflamatória estiverem normais.

## Referências

1. Government of Canada. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): epidemiology update [Internet]. Disponível em: <https://health-infobase.canada.ca/covid-19/epidemiological-summary-covid-19-cases.html>. Acessado em: 16/07/2020.
2. European Centre for Disease Prevention and Control. COVID-19 [Internet]. Disponível em: <https://qap.ecdc.europa.eu/public/extensions/COVID-19/COVID-19.html>. Acessado em: 19/06/2020.
3. Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2020;41:145-51 (in Chinese).
4. Sanna G, Serrau G, Bassareo PP, Neroni P, Fanos V, Marcialis MA. Children's heart and COVID-19: up-to-date evidence in the form of a systematic review. *Eur J Pediatr*. 2020;179:1079-87.
5. Brodsky NN, Ramaswamy A, Lucas CL. The Mystery of MIS-C Post-SARS-CoV-2 Infection. *Trends Microbiol*. 2020 Dec;28(12):956-8. doi: 10.1016/j.tim.2020.10.004.

6. Centers for Disease Control and Prevention. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [Internet]. Disponível em: <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp>.
7. 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.
8. Greene AG, Saleh M, Roseman E, Sinert R. Toxic shock-like syndrome and COVID-19: Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C). *Am J Emerg Med*. 2020;38(11):2492.e5-2492.e6. doi: 10.1016/j.ajem.2020.05.117.
9. Hennon TR, Penque MD, Abdul-Aziz R, Alibrahim OS, McGreevy MB, Prout AJ, et al. COVID-19 associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) guidelines; a Western New York approach. *Prog Pediatr Cardiol*. 2020 May 23;101232. doi: 10.1016/j.ppedcard.2020.101232.
10. Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, Gorelik M, Lapidus SK, Bassiri H, et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 1. *Arthritis Rheumatol*. 2020 Nov;72(11):1791-805. doi: 10.1002/art.41454.
11. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kafouru M, Jones CE, Shah P, et al.; PIMS-TS Study Group and EUCLIDS and PERFORM Consortia. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. *JAMA*. 2020 Jul 21;324(3):259-69. doi: 10.1001/jama.2020.10369.
12. Glowacka I, Bertram S, Müller MA, Allen P, Soilleux E, Pfefferle S, et al. Evidence that TMPRSS2 activates the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein for membrane fusion and reduces viral control by the humoral immune response. *J Virol*. 2011 May;85(9):4122-34. doi: 10.1128/JVI.02232-10.
13. Yu J, Yu J, Mani RS, Cao Q, Brenner CJ, Cao X, et al. An integrated network of androgen receptor, polycomb, and TMPRSS2-ERG gene fusions in prostate cancer progression. *Cancer Cell*. 2010 May 18;17(5):443-54. doi: 10.1016/j.ccr.2010.03.018.
14. Rothan HA, Bidokhti MRM, Byrareddy SN. Current concerns and perspectives on Zika virus co-infection with arboviruses and HIV. *J Autoimmun*. 2018;89:11-20.
15. Hoepel W, Chen HJ, Allahverdiyeva S, Manz X, Aman J, Amsterdam UMC COVID-19 Biobank, et al. Anti-SARS-CoV-2 IgG from severely ill COVID-19 patients promotes macrophage hyper-inflammatory responses. *bioRxiv* 2020.07.13.190140; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.07.13.190140>.
16. Rothan HA, Byrareddy SN. The potential threat of multisystem inflammatory syndrome in children during the COVID-19 pandemic. *Pediatr Allergy Immunol*. 2021 Jan;32(1):17-22.
17. Carter MJ, Fish M, Jennings A, Doores KJ, Wellman P, Seow J, et al. Peripheral immunophenotypes in children with multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 infection. *Nat Med*. 2020 Nov;26(11):1701-7.
18. Mozzini C, Girelli D. The role of neutrophil extracellular traps in Covid-19: only an hypothesis or a potential new field of research? *Thromb Res*. 2020;191:26-7.
19. WHO. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19 [Internet]. Disponível em: <https://www.who.int/publications/item/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>.
20. Cheung EW, Zachariah P, Gorelik M, Boneparth A, Kernie SG, Orange JS, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome Related to COVID-19 in Previously Healthy Children and Adolescents in New York City. *JAMA*. 2020 Jul 21;324(3):294-6. doi: 10.1001/jama.2020.10374.
21. Jiang L, Tang K, Levin M, Irfan O, Morris SK, Wilson K, et al. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents. *Lancet Infect Dis*. 2020 Nov;20(11):e276-e288. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30651-4.
22. Grimaud M, Starck J, Levy M, Marais C, Chareyre J, Khraiche D, et al. Acute myocarditis and multisystem inflammatory emerging disease following SARS-CoV-2 infection in critically ill children. *Ann Intensive Care*. 2020 Jun 1;10(1):69. doi: 10.1186/s13613-020-00690-8.
23. Mahmud E, Dauerman HL, Welt FGP, Messenger JC, Rao SV, Grines C, et al. Management of Acute Myocardial Infarction During the COVID-19 Pandemic: A Position Statement From the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI), the American College of Cardiology (ACC), and the American College of Emergency Physicians (ACEP). *J Am Coll Cardiol*. 2020 Sep 15;76(11):1375-84. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.039.
24. Imazio M, Klingel K, Kindermann I, Brucato A, De Rosa FG, Adler Y, et al. COVID-19 pandemic and troponin: indirect myocardial injury, myocardial inflammation or myocarditis? *Heart*. 2020 Aug;106(15):1127-31. doi: 10.1136/heartjnl-2020-317186.

---

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Correspondência:  
 Juliano José Jorge  
 E-mail: [julianojjorge@gmail.com](mailto:julianojjorge@gmail.com)