

Recurrencia de síndrome inflamatorio multisistémico asociado a infección por COVID-19: reporte de caso

Diego Andrés Rodríguez-Rangel^{1,2*}, Laura Daniela Arenas-Camacho^{1,3}, Zully Marley Navas-Casas^{4,5}, Angie Carolina Villamizar-Cáceres^{4,6}, Delbert Giovany Beltrán-Avenidaño^{4,7}

Resumen

La pandemia de COVID-19 ha dejado millones de casos y muertes en todo el mundo, en niños la infección es menos severa y tiene baja mortalidad. Se describe una entidad post infecciosa denominada Síndrome Multinflamatorio Sistémico (MIS-C) asociado a infección por COVID-19 que tiene una tasa de mortalidad diez veces mayor que la infección aguda en niños. El MIS-C es caracterizado por manifestaciones inflamatorias sistémicas sostenidas asociado a fiebre y compromiso de múltiples sistemas. Se presenta el caso de una escolar con diagnóstico de MIS-C que presenta buena respuesta al manejo y 11 meses después cursa con un segundo episodio que igualmente responde al tratamiento. Hasta el momento no encontramos en la literatura el reporte de recurrencia de MIS-C en niños como el caso presentado por nosotros por lo que marca un antecedente importante invitando a contemplar la recurrencia como posibilidad ante un cuadro clínico similar.

Palabras clave: COVID-19, Síndrome Multinflamatorio Sistémico, recurrencia

Recurrence of multisystem inflammatory syndrome associated with Covid-19 infection: case report

Abstract

The COVID-19 pandemic has left millions of cases and deaths worldwide, in children the infection is less severe and has low mortality. A post-infectious entity called Systemic Multiinflammatory Syndrome (MIS-C) associated with COVID-19 infection is described, which has a mortality rate ten times higher than acute infection in children. MIS-C is characterized by sustained systemic inflammatory manifestations associated with fever and multiple system involvement. We present the case of a schoolgirl who presented a diagnosis of MIS-C with a good response to management and 11 months later, she presented a second episode that also responded to treatment. To date, we have not found in the literature the report of recurrence of MIS-C in children, such as the case presented by us, it marks an important precedent, inviting us to consider recurrence as a possibility in the case of a similar clinical presentation.

Key words: COVID-19, Systemic Multiinflammatory Syndrome, recurrence

Introducción

Desde que se describió por primera vez la infección por el nuevo coronavirus en diciembre de 2019 en Wuhan (China) y fue declarada como una pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en marzo de 2020, han ocurrido más de 547'499.539 casos de infección con 6'335.854 muertes, para Colombia 6'175.181 casos con 140.070 muertes^{1,2}. En niños la infección es menos severa y con baja mortalidad; pero en abril de 2020 en Reino Unido e Italia, se describe una entidad post infecciosa denominada Síndrome Multinflamatorio Sistémico (MIS-C) asociado a infección por COVID-19^{1,3}, que tiene una tasa de mortalidad diez veces mayor que la infec-

ción aguda en niños⁴. En Julio 2020 se presentan los primeros casos de MIS-C en Latinoamérica y hasta el primero de Julio de 2022 se han reportado por el CDC 8.639 casos de MIS-C y 70 pacientes muertos por complicaciones derivadas².

El MIS-C es caracterizado por manifestaciones inflamatorias sistémicas sostenidas asociado a fiebre y compromiso de múltiples sistemas incluyendo disfunción miocárdica⁵; manifestaciones que se solapan con entidades como la Enfermedad de Kawasaki (EK), el síndrome hemofagocítico y el síndrome de choque tóxico (SCT)^{1,6}. En el curso clínico de su presentación, se ha identificado un periodo entre la resolución de los síntomas del COVID-19 y el desarrollo del MIS-C que oscila

1 Universidad de Santander

2 <https://orcid.org/0000-0002-9315-0950>

3 <https://orcid.org/0000-0002-2670-9371>

4 Clínica San Luis

5 <https://orcid.org/0000-0002-0512-2133>

6 <https://orcid.org/0000-0002-2368-0534>

7 <https://orcid.org/0000-0002-9222-9475>

* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: drodriguez_rangel@hotmail.com

Recibido: 22/10/2022; Aceptado: 12/03/2023

Cómo citar este artículo: D.A. Rodríguez-Rangel, *et al.* Recurrencia de síndrome inflamatorio multisistémico asociado a infección por Covid-19: reporte de caso. *Infectio* 2023; 27(2): 143-145

de 2 a 6 semanas en promedio¹, con picos de incidencia de MIS-C entre 4 a 6 semanas posterior a momentos de alto impacto de infección en adultos³. La mayoría de los pacientes al momento del diagnóstico cuentan con anticuerpos contra el virus y pocos presentan pruebas de PCR positivas, lo que sustenta más a una alteración inmune que a una acción directa del virus como desencadenante del proceso¹.

Caso clínico

Se presenta el caso de una escolar de 9 años en Bucaramanga - Santander, previamente sana, sin antecedentes de enfermedades autoinmunes o consumo de medicamentos, con clínica de aproximadamente 2 meses de evolución (Inicio: mayo de 2021) consistente en picos febriles intermitentes elevados, dolor abdominal y vómito, nexo de contagio para COVID - 19 (Hermana) en junio de 2021. Ingresa a una Clínica Pediátrica de III nivel de atención donde se confirma infección reciente mediante pruebas de anticuerpos IgG e IgM positivos para COVID-19, pancitopenia y marcadores inflamatorios elevados (transaminasas, ferritina y Dímero D) con fibrinógeno consumido (Tabla 1), se confirma diagnóstico de MIS-C y recibe manejo con esteroide (3 pulsos de Metilprednisolona a 30 mg/kg/dosis y luego a 4 mg/kg/día por 3 días) y ASA como antiagregante (3 mg/kg/día) con favorable evolución. Se realizó ecocardiograma siendo normal (junio de 2021). Egresó y continúa seguimiento por reumatología pediátrica hasta noviembre del 2021, momento en el cual estaba asintomática y con laboratorios todos dentro de normalidad. Es vacunada para Covid-19 (Sinovac) en Enero y Marzo de 2022.

En Abril de 2022 consulta nuevamente por picos febriles asociados a exantema maculopapular generalizado pruriginoso, osteomalgias, emesis y cefalea, con laboratorios que sugerían de nuevo MIS-C (leucopenia, transaminasas, ferritina y fibrinógeno elevados, IGM COVID negativa con IGG positiva) (tabla 1). Se contempla la posibilidad de nuevo episodio de MIS-C y no de una recaída por el tiempo transcurrido entre eventos, la resolución de los síntomas y la normalización de bioquímica sanguínea. Recibió manejo con esteroide sistémico (Metilprednisolona a 1 mg/kg/día) y ASA (5 mg/kg/día), se realiza nuevamente ecocardiograma que es normal. Ante la mejoría de los parámetros bioquímicos y desaparición de la fiebre, consideran alta médica con indicación de continuar seguimiento ambulatorio por Reumatología.

Discusión

MIS-C no tiene manifestaciones patognomónicas⁷, sin embargo, las definiciones del CDC y la WHO para los casos de MIS-C son una herramienta importante. Desde las primeras descripciones se ha comparado la presentación clínica del MIS-C con la EK, que corresponde a una vasculitis de medio vaso sin etiología clara aún, pero que se asocia con una alteración inmune que guarda relación con el antecedente reciente de infecciones virales¹. Los pacientes con MIS-C pre-

sentan sintomatología como rash, linfadenopatías y conjuntivitis que se presenta también en la EK y el compromiso miocárdico y coronario se puede presentar en ambas entidades con respuesta positiva al uso de inmunoglobulina, llevando a pensar que comparten aspectos en su fisiopatología¹. La patogenia exacta del MIS-C aún no está completamente esclarecida pero parece corresponder a una alteración de la inmunidad innata. Una tormenta de citoquinas parece jugar un papel importante en la fisiopatología con elevación de la IL-1B, IL 6, IL 8 y TNFa llevando a un compromiso multisistémico¹. La cascada de citoquinas y respuesta inflamatoria en MIS-C se asemeja a la que se presenta en EK, sin embargo, en MIS-C se encuentran anticuerpos contra estructuras del endotelio y el glicocáliz³ así como una desregulación de la vía del complemento y la coagulación⁸. En el MIS-C, la EK y el SCT hay superposición de manifestaciones clínicas hasta en 78% de los casos⁹. Para facilitar al diagnóstico diferencial han sido descritas escalas de puntuación.

La patogenia exacta del MIS-C aún no está completamente esclarecida pero el papel principal parece jugarlo una alteración de la inmunidad innata, con activación endotelial y de la coagulación así como un Down-regulation de la ACE II, que es el receptor celular del virus además de una tormenta de citoquinas^{1,8,10}.

Los signos y síntomas gastrointestinales como dolor abdominal, vómito y diarrea son los más frecuentes, la fiebre se presenta en el 100% de los casos³, y los hallazgos de laboratorio muestran elevación de reactantes de fase aguda^{1,11}, compromiso de la coagulación y pro BNP elevados como marcadores de alteración miocárdica¹. Se ha descrito alteraciones del electrocardiograma hasta en el 37% de los casos⁶. La linfopenia en el hemograma está presente hasta en el 64% de los casos y la hipoalbuminemia es más frecuente en menores de un año³. El nivel de ferritina al ingreso mayor de 500 ug/L y edad mayor de 9 años son factores de riesgo para ingreso a UCI y complicación⁷.

Tabla 1. Marcadores inflamatorios en cada ingreso a hospitalización

Marcadores de laboratorio	Ingreso #1	Ingreso #2
Hemograma	Leucocitos: 4.53 10 ³ /uL (N 53% - L 47%), Hb 9.1 g/dL, Plaquetas: 136 10 ³ /uL	Leucocitos: 2.49 10 ³ /uL (N 77.1% - L 17.8%), Hb 13.6 g/dL, Plaquetas: 153 10 ³ /uL
PCR	6 mg/L	12 mg/L
VSG	-	34 mm/hora
ASAT	712.1 U/L	320 U/L
ALAT	280 U/L	262 U/L
Ferritina	86242 ng/ml	534 ng/ml
Dímero D	9 mg/L	2.7 mg/L
Fibrinógeno	109 mg/dL	482 mg/dL
Troponina	1.6 pg/ml	<1.6 pg/ml
LDH	-	680 U/L

Esta descrita la infección por COVID-19 en todos los grupos etáreos incluyendo los neonatos en donde puede existir transmisión vertical y más frecuentemente horizontal¹², el MIS-C también se presenta en hijos de madres que sufrieron infección por COVID-19 en el embarazo (conocido como MIS-N) con paso transplacentario de anticuerpos contra el virus. En este grupo de pacientes la fiebre es menos frecuente (18% de los casos) y es más frecuente el compromiso multisistémico, la elevación de los marcadores séricos de inflamación y la necesidad de soporte hemodinámico (52%), alteración de la función miocárdica o compromiso coronario y la mortalidad en este grupo es mayor¹². Teniendo en cuenta que el MIS-C es una reacción hiperinmune en respuesta a la infección, existe el riesgo teórico de presentación posterior a la vacunación contra el COVID-19 y pocos casos han sido descritos (conocidos como MIS-V)^{4,13}.

El tratamiento de MIS-C suele aplicar los protocolos de manejo para EK, dada las similitudes con su patogenia¹⁴. Se usan altas dosis de inmunoglobulina intravenosa (2 gr/kg), glucocorticoides (2 mg/kg/día) y ácido acetil salicílico (3-5 mg/kg/día). Los estudios han mostrado mejor tasa de éxito con la combinación de inmunoglobulina y dosis altas de metilprednisolona reduciendo la posibilidad de falla terapéutica, menor uso de medicamentos de segunda línea, menor soporte hemodinámico, más rápida recuperación de la función ventricular y menor estancia en UCIP¹⁴. En caso de disfunción miocárdica severa se puede considerar el uso de enoxaparina con los pulsos de metilprednisolona (30 mg/kg/día) seguidos de un curso de glucocorticoides orales¹. En casos de compromiso severo o MIS-C refractario a metilprednisolona, el inhibidor selectivo de la IL-1 (Anakinra) ha sido usado con éxito de la misma forma que en EK refractaria¹. Existen reportes de uso de bloqueo de receptores de TNF- α como Infliximab y bloque de receptores de IL-6 como Tocilizumab, pero aún falta más investigación en el campo para su recomendación¹.

Como conclusión, hasta el momento no encontramos en la literatura el reporte de recurrencia de MIS-C en niños como el caso presentado por nosotros, lo encontrado es un reporte de reinfección por COVID-19 posterior a la presentación de MIS-C²². El caso clínico que se expone de una paciente escolar con antecedente de MIS-C secundario a infección por COVID 19, que presenta un segundo evento de MIS-C, marca un antecedente importante, una alarma en la literatura y el conocimiento de la historia de la enfermedad, en la cual debe contemplarse la recurrencia como posibilidad ante un cuadro clínico similar.

Responsabilidades éticas

El presente documento cuenta con consentimiento informado de los padres y visto bueno del comité de ética de la Clínica Sanluis (Bucaramanga) para su publicación. Todos los autores participaron en la atención clínica del paciente, en la

revisión de la literatura y en la elaboración y revisión final del documento, ninguno de los autores tiene conflicto de intereses que declarar. Todos los autores contribuyeron, leyeron y aprobaron la versión del manuscrito enviado.

Contribución de autores. Todos los autores contribuyeron equitativamente en elaboración y versión final del manuscrito.

Bibliografía

1. Patel J. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). *Current Allergy and Asthma Reports*. 2022; 22: 53–60. DOI: 10.1007/s11882-022-01031-4
2. Center for Diseases Control and Prevention; Health Department-Reported Cases of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) in the United States [Consultado 2022 Jul 1] disponible en: <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#mis-national-surveillance>
3. Acevedo L, Piñerez-Olave B, Niño-Serna L, et al. Mortality and clinical characteristics of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with covid-19 in critically ill patients: an observational multicenter study (MISCO study). *BMC Pediatrics*. 2021; 21: 516. DOI: 10.1186/s12887-021-02974-9
4. Gonzalez-Dambrauskas S, Vasquez-Hoyos P, Camporesi A, et al. Pediatric critical COVID-19 and mortality in a multinational cohort. *MedRxiv*. 2021; 2126-2122. DOI: 10.1101/2021.08.20.21262122
5. Solanki R, Gupta A, Roy S, Pal S, Khan MF. The "After Wave": Pediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19 in a series of children from Eastern India. *Med J Armed Forces India*. 2022 Sep; 78(Suppl 1): S133-S138. DOI: 10.1016/j.mjafi.2021.10.017
6. Bustos R, Jaramillo-Bustamante J, Vazquez-Hoyos P, Cruces P, Diaz F. Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Associated With SARS-CoV-2: A Case Series Quantitative Systematic Review. *Pediatr Emer Care*. 2021; 37: 44–47. DOI: 10.1097/PEC.0000000000002306
7. Merckx J, Cooke S, El Tal T, Bitnun A, Morris S, Yeh A, et al. Predictors of severe illness in children with multisystem inflammatory syndrome after SARS-CoV-2 infection: a multicentre cohort study. *CMAJ*. 2022 April 11; 194: E513-23. DOI: 10.1503/cmaj.210873
8. McCafferty C, Cai T, Borgel D, Lasne D, Renolleau S, Vedrenne-Cloquet M, et al. Pathophysiological pathway differences in children who present with COVID-19 ARDS compared to COVID -19 induced MIS-C. *Nature Communications*. 2022; 13: 2391. DOI: 10.1038/s41467-022-29951-9
9. Godfred-Cato S, Abrams J, Balachandran N, Jaggi P, Jones K, Rostad C, et al. Distinguishing Multisystem Inflammatory Syndrome in Children From COVID-19, Kawasaki Disease and Toxic Shock Syndrome. *Pediatr Infect Dis J*. 2022; 41: 315–323. DOI: 10.1097/INF.0000000000003449
10. Ramaswamy A, Brodsky N, Sumida T, Comi M, Asashima H, Hoehn K. Immune dysregulation and autoreactivity correlate with disease severity in SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children. *Immunity*. 2021; 54: 1083–1095. DOI: 10.1016/j.immuni.2021.04.003
11. Zhao Y, Yin L, Patel J, Tang L, Huang Y. The inflammatory markers of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) and adolescents associated with COVID-19: A meta-analysis. *J Med Virol*. 2021; 93: 4358–4369. DOI: 10.1002/jmv.26951
12. De Rose D, Pugnali F, Cali M, Ronci S, Caoci S, Maddaloni C. Multisystem Inflammatory Syndrome in Neonates Born to Mothers with SARS-CoV-2 Infection (MIS-N) and in Neonates and Infants Younger Than 6 Months with Acquired COVID-19 (MIS-C): A Systematic Review. *Viruses*. 2022; 14(4): 750. DOI: 10.3390/v14040750
13. Jain E, Donowitz J, Aarons E, Marshall B, Miller M. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children after SARS-CoV-2 Vaccination. *Emerging Infectious Diseases*. 2022 May; 28(5): 990-993. DOI: 10.3201/eid2805.212418
14. Wang Z, Zhao S, Tang Y, Wang Z, Shi Q, Dang X, et al. Potentially effective drugs for the treatment of COVID-19 or MIS-C in children: a systematic review. *Eur J Pediatr*. 2022 May; 181(5): 2135-2146. DOI: 10.1007/s00431-022-04388-w