

Reinfección por SARS-CoV-2 en pacientes con antecedentes de MIS-C. Presentación de dos casos

Ahmet Soysal^a , Burcu Topçu^a , Serkan Atıcı^b , Erdem Gönüllü^c , Cevat N. Öner^c 

RESUMEN

El síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (MIS-C, por su sigla en inglés) es una enfermedad rara. Se desconoce si los niños que se recuperaron del MIS-C tienen riesgo de recurrencia de MIS-C cuando presentan reinfección por SARS-CoV-2. El objetivo de este estudio es describir los casos de dos niñas que se recuperaron del MIS-C y presentaron reinfección por SARS-CoV-2 sin recurrencia de MIS-C.

Palabras clave: *síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico, relacionado con COVID-19; recurrencia; reinfección; SARS-CoV-2.*

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02893>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02893.eng>

Cómo citar: Soysal A, Topçu B, Atıcı S, Gönüllü E, Öner CN. Reinfección por SARS-CoV-2 en pacientes con antecedentes de MIS-C. Presentación de dos casos. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(6):e202202893.

^a División de Enfermedades Infecciosas Pediátricas, Ataşehir Memorial Hospital, Estambul, Turquía; ^b División de Enfermedades Infecciosas Pediátricas, Facultad de Medicina de İstanbul Okan Üniversitesi, Estambul, Turquía; ^c Departamento de Pediatría, İstanbul Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi, Estambul, Turquía.

Correspondencia para Serkan Atıcı: drserkanatici@gmail.com

Financiamiento: ninguno.

Conflicto de intereses: ninguno que declarar.

Recibido: 29-10-2022

Aceptado: 4-2-2023



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Obra Derivada 4.0 Internacional. Atribución — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No Comercial — Esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso. Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19), causada por el síndrome respiratorio agudo grave de tipo 2 (SARS-CoV-2) infectó a más de 600 millones de personas desde que se informó por primera vez en diciembre de 2019. Según los datos compartidos por la Academia Estadounidense de Pediatría en octubre de 2022, los niños representan el 18,4 % de todos los casos de COVID-19 notificados en los Estados Unidos.¹ Según Peltan y cols., la incidencia de reinfección es de 4,3 casos (intervalo de confianza del 95 %: 2,1–7,9) por cada 10 000 pacientes con COVID-19.² El síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (MIS-C, por su sigla en inglés) apareció por primera vez en la primavera (en el hemisferio septentrional) de 2020. Levy y cols., informaron que la incidencia de MIS-C por cada 100 000 personas menores de 18 años era de 54,5, 49,2 y 3,8 durante las variantes alfa, delta y ómicron, respectivamente.³

Los datos sobre la reinfección por SARS-CoV-2 con MIS-C potencialmente mortal son muy limitados. Se desconoce si los niños que tuvieron MIS-C tienen riesgo de recurrencia de MIS-C después de una infección por SARS-CoV-2. Hasta donde sabemos, se publicaron solamente dos casos de pacientes que tuvieron MIS-C y luego presentaron reinfección por SARS-CoV-2 y no se publicó ningún caso de recurrencia de MIS-C.^{4,5} En este estudio, describimos los casos de dos niñas que se recuperaron del MIS-C con reinfección posterior por SARS-CoV-2 confirmada mediante pruebas de laboratorio sin recurrencia de MIS-C.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1

La primera paciente es una niña de 10 años con antecedentes de MIS-C y reinfección por SARS-CoV-2. Inicialmente, ingresó en nuestro hospital después de 3 días de fiebre alta, malestar general, tos, dolor abdominal y diarrea, en marzo de 2022. En la exploración física, se observó un aumento de los ruidos hidroaéreos, sin particularidades. Dos semanas antes, había tenido COVID-19. En los resultados de laboratorio de su primer ingreso, se observaron marcadores inflamatorios muy elevados, que llevaron al diagnóstico de MIS-C y que se normalizaron en el seguimiento.

Las pruebas de IgM para citomegalovirus y virus de Epstein Barr, influenza (variantes A y B)

y estreptococo A fueron negativas. La reacción en cadena de la polimerasa (RCP) para SARS-CoV-2 a partir del hisopado nasofaríngeo fue negativa, pero las concentraciones de IgG contra la espícula del SARS-CoV-2 (Abbott SARS-CoV-2 IgG; Abbott Laboratories, IL) fueron positivas. En la *Tabla 1*, se presentan los resultados de laboratorio de este caso. En el episodio inicial de MIS-C, la paciente cumplía los criterios de MIS-C de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC).⁶ Recibió tratamiento con inmunoglobulina intravenosa (IgIV) (2 g/kg/día en dosis única), prednisona –cuya dosis se redujo gradualmente a lo largo de 4 semanas– y aspirina.

Cuatro meses después del diagnóstico inicial de MIS-C, la paciente tuvo síntomas respiratorios leves. La RCP para SARS-CoV-2 fue positiva. En los resultados de laboratorio se observaron marcadores inflamatorios normales, que se resumen en la *Tabla 1*. Se le hizo un seguimiento ambulatorio durante aproximadamente 6 meses debido a una posible recurrencia del MIS-C, pero no se observaron fiebre ni otros síntomas de MIS-C.

Caso 2

El segundo caso es una niña de 8 años con antecedentes de MIS-C, como el primer caso, que presentó reinfección por SARS-CoV-2. La paciente ingresó en nuestro hospital después de 6 días de fiebre, dolor abdominal, diarrea y mialgias en enero de 2022. En la exploración física, se observó un aumento de los ruidos hidroaéreos, lengua aframbuesada, conjuntivitis y linfadenopatía del lado izquierdo del cuello.

Tres semanas antes presentaba antecedentes de COVID-19; la RCP para SARS-CoV-2 a partir del hisopado nasofaríngeo fue negativa, pero las concentraciones de IgG contra la espícula del SARS-CoV-2 (Abbott SARS-CoV-2 IgG; Abbott Laboratories, IL) fueron positivas. Como en el primer caso, en los resultados de laboratorio, se observaron marcadores inflamatorios muy elevados (*Tabla 1*). Los hallazgos clínicos y los resultados de laboratorio eran compatibles con MIS-C y cumplían los criterios de MIS-C de la OMS y los CDC.⁶ Recibió tratamiento con inmunoglobulina intravenosa (2 g/kg/día en dosis única), metilprednisolona en dosis altas en inyección intravenosa durante 3 días, prednisona oral –cuya dosis se redujo gradualmente a lo largo de 4 semanas– y aspirina.

Seis meses después del diagnóstico inicial de

Tabla 1. Valores de laboratorio de las pacientes cuando tuvieron MIS-C y reinfección por SARS-CoV-2

	CASO 1			CASO 2		
	Primera admisión (MIS-C)	Primer alta (MIS-C)	Segunda admisión (reinfección por SARS-CoV-2)	Primera admisión (MIS-C)	Primer alta (MIS-C)	Segunda admisión (reinfección por SARS-CoV-2)
Hemoglobina (g/dl)	11,9	12,4	12,5	12,3	13	13,5
Recuento de leucocitos (células por mm ³)	6700	14 600	4660	9200	13 700	5660
Trombocitos (por mm ³)	155 000	288 000	226 000	97 000	242 000	212 000
PCR (mg/l)	148	9,1	7,3	295	0,1	12,5
VSG (mm/h)		No se hizo	8	66		-
Procalcitonina (ng/ml)	47,5	0,01	0,01		0,01	-
Dímero D (VN <0,5 µg/ml)	6,04	0,33	0,24	2,15	0,17	0,33
Ferritina (ng/ml)	226	121	65	>1675	263	-
Fibrinógeno (mg/dl)	410	No se hizo	323	666	-	-
Troponina I (ng/l)	<10	No se hizo	No se hizo	<10	-	-
proNT-PNB (pg/ml)	299	No se hizo	No se hizo	447	212	-
AST (UI/l)	208	22	26	22	27	24
ALT (UI/l)	213	32	14	25	33	16
Creatinina (mg/dl)	0,6	0,7	0,48	0,6	0,5	-
IgG contra la espícula del SARS-CoV-2 (UA/ml)	Positiva (58)	-	-	Positiva (1564)	-	-
IgM contra la espícula del SARS-CoV-2 (UA/ml)	Negativa	-	-	Negativa	-	-
PCR para SARS-CoV-2	Negativa	-	Positiva	Negativa	-	Positiva
IgM contra el ACV del VEB	Negativa	-	-	Negativa	-	-
IgM contra CMV	Negativa	-	-	Negativa	-	-
Influenza A y B	Negativa	-	Negativa	Negativa	-	-
Cultivo de exudado faríngeo	Sin proliferación	-	Sin proliferación	Sin proliferación	-	Sin proliferación
Hemocultivo	Sin proliferación	-		Sin proliferación	-	Sin proliferación

MIS-C: síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico; SARS-CoV-2: síndrome respiratorio agudo grave de tipo 2;

PCR: proteína C-reactiva; VSG: velocidad de sedimentación globular; ACV del VEB: antígeno de la cápsida viral del virus Epstein-Barr; CMV: citomegalovirus.

MIS-C, la paciente tuvo síntomas respiratorios leves. La RCP para SARS-CoV-2 fue positiva. En los resultados de laboratorio se observaron marcadores inflamatorios normales (Tabla 1). Al igual que en el primer caso, a esta paciente se le hizo un seguimiento durante aproximadamente 7 meses debido a una posible recurrencia del MIS-C, pero no se observaron fiebre ni otros síntomas de MIS-C.

DISCUSIÓN

Tras la primera notificación de casos de MIS-C en abril de 2020, se notificaron muchos casos de MIS-C en distintas regiones del mundo. Se desconoce la patogenia de la enfermedad y la recurrencia de MIS-C es discutible. Tampoco se sabe si la memoria inmunológica evitará la recurrencia de MIS-C después de una reinfección por SARS-CoV-2. El tiempo promedio transcurrido entre la reinfección por SARS-CoV-2 y el MIS-C,

la respuesta ante las preocupaciones de las familias en cuanto a la recurrencia del MIS-C, la relación de la afectación cardíaca (grave o leve) con la reinfección por SARS-CoV-2 o la recurrencia del MIS-C, junto con otros temas en auge, deben examinarse a la luz de las series de casos y estudios publicados.

Hasta donde sabemos, se informaron solamente dos casos de reinfección por SARS-CoV-2 en pacientes con MIS-C.^{4,5} Además, se describió solamente un caso de reaparición de MIS-C y no se publicó ningún caso de recurrencia de MIS-C.⁷ Nuestro objetivo es informar sobre el tercer y cuarto caso de pacientes con MIS-C con reinfección por SARS-CoV-2 y analizar algunas cuestiones que deben responderse mediante una revisión de la bibliografía sobre la posibilidad de recurrencia, reaparición o recidiva del MIS-C.

La recurrencia es un episodio repetido de una enfermedad tras la recuperación completa de la

enfermedad anterior. La reaparición se define como una manifestación de la enfermedad que se produce en las 4–6 semanas siguientes a la finalización del tratamiento o durante la reducción gradual de los medicamentos. La recidiva es el empeoramiento de la enfermedad mientras se continúa con el tratamiento.⁷ El primer caso de un paciente con MIS-C que tuvo una reinfección por SARS-CoV-2 fue notificado por Budding y cols., en una niña de 16 años a la que se le diagnosticó MIS-C y reinfección por SARS-CoV-2 13 meses después.⁴ El segundo caso es el de un niño de 12 años con diagnóstico de MIS-C, tratado con IgIV y con buena respuesta clínica posterior. Tuvo una reinfección por SARS-CoV-2 5 meses después, con síntomas leves y sin recurrencia del MIS-C.⁵

Pawar y cols., informaron un caso interesante de MIS-C en un varón de 17 años con síndrome de Down. Ocho días después del tratamiento para el MIS-C (4 semanas después del alta), volvió a presentar síntomas y, posteriormente, los hallazgos clínicos y de laboratorio fueron compatibles con MIS-C sin reinfección por SARS-CoV-2. Este caso no fue una recurrencia del MIS-C, y los autores lo definieron como una reaparición de MIS-C.⁷ En nuestros casos, la reinfección por SARS-CoV-2 se desarrolló 4 meses y 6 meses después del diagnóstico de MIS-C. Mientras que 3 pacientes tenían afectación cardíaca, como miocarditis aguda y derrame pericárdico sin anomalías coronarias, no se detectaron problemas cardíacos en nuestros pacientes. Se desconoce si existe una relación entre los niños con antecedentes de afectación cardíaca y un mayor riesgo de reinfección por SARS-CoV-2 o de recurrencia o recidiva del MIS-C. Tampoco es posible hacer una interpretación clara con base en estos casos limitados.

La fisiopatología del MIS-C no se conoce cabalmente. El MIS-C puede estar causado por una respuesta inmunitaria anormal (desregulación inmunitaria) al virus, con algunas similitudes clínicas con la enfermedad de Kawasaki (EK) y el síndrome de activación macrofágica (SAM). Aunque existen muchas similitudes clínicas y de laboratorio entre la EK y el MIS-C, la posibilidad de recurrencia sigue siendo motivo de preocupación. Si bien existen diferentes datos sobre las tasas de recurrencia de la EK, esta rara vez presenta recurrencia. Se desconoce la etiología de la EK y su recurrencia, pero se

creo que algunos microorganismos patógenos (incluidos los coronavirus) pueden desencadenar una desregulación inmunitaria que provoque la EK en niños genéticamente susceptibles.^{8,9} La recurrencia de la EK suele producirse a los 2 años del primer episodio. La presencia de aneurisma de la arteria coronaria, la resistencia inicial al tratamiento con IgIV, la mayor duración de la fiebre, el sexo masculino, la edad temprana, los niveles más bajos de hemoglobina y los niveles elevados de AST en el primer episodio conllevan un riesgo de recurrencia futura.⁸

En conclusión, la cantidad de casos de reinfección por SARS-CoV-2 después del MIS-C puede aumentar gradualmente, y el MIS-C podría presentar recurrencia, como la EK. Creemos que un seguimiento atento de los pacientes con MIS-C que se recuperaron, especialmente en los primeros 2 años, es importante en términos de recurrencia y para identificar los factores de riesgo que puedan causarla. ■

REFERENCIAS

1. American Academy of Pediatrics (AAP). Children and COVID-19: State-Level Data Report. [Fecha de acceso: 12 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://www.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/children-and-covid-19-state-level-data-report/>
2. Peltan ID, Beesley SJ, Webb BJ, Lopansric BK, et al. Evaluation of potential COVID-19 recurrence in patients with late repeat positive SARS-CoV-2 testing. *PLoS One*. 2021; 16(5):0251214.
3. Levy N, Koppel JH, Kaplan O, Yechiam H, et al. Severity and Incidence of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children During 3 SARS-CoV-2 Pandemic Waves in Israel. *JAMA*. 2022; 327(24):2452-54.
4. Buddingh EP, Vossen ACTM, Lamb HJ, van der Palen RLF, Brinkman DMC. Reinfection with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Without Recurrence of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Pediatr Infect Dis J*. 2021; 40(12):e491-2.
5. Yori SC, Agrimbau Vázquez J, Berberian G, Curtti T, Urrutia L. Reinfección por SARS-CoV-2 en un niño con antecedente de síndrome inflamatorio multisistémico: a propósito de un caso. *Arch Argent Pediatr*. 2022; 120(3):e147-50.
6. Centers for Disease Control and Prevention (CDC.) Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) CDC Case Definition. [Fecha de acceso: 12 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mis-c/hcp/>
7. Pawar RS, Tarkasband VA, Patil RK, Naik AV. Second Episode of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: Relapse, Rebound, or Recurrence? *Pediatr Infect Dis J*. 2021; 40(11):e452.
8. Medaglia AA, Siracusa L, Gioè C, Giordano S, et al. Kawasaki disease recurrence in the COVID-19 era: a systematic review of the literature. *Ital J Pediatr*. 2021; 47(1):95.
9. Toprak D, Serçe Ö, Türel Ö, Atici S, et al. Is Varicella Zoster Virus an Etiologic Factor in Kawasaki Disease? A Case Report and Review of the Literature. *Glob Pediatr Health*. 2015; 2:2333794X14567194.