

Epidemiología, Manifestaciones Clínicas y Fisiopatología del Síndrome Inflamatorio Sistémico en la Infancia

Epidemiology, Clinical Manifestations, and Pathophysiology of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children.

Ana Luisa Rodríguez-Lozano,¹ Carla del Carmen Toledo-Salinas,¹ Beatriz Bayardo-Gutiérrez,¹ Ruth Guadalupe Nájera-Velázquez²

Resumen

El síndrome multisistémico inflamatorio pediátrico se ha reconocido como una condición emergente, un nuevo espectro de enfermedad pediátrica asociada a la infección por SARS-CoV-2. Este síndrome fue identificado inicialmente en Europa y se denominó PIMS-TS (*Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome – Temporally associated with SAR-CoV-2*) posteriormente en los Estados Unidos de América, se designó como MIS-C (*Multisystem Inflammatory Syndrome in Children*), cuando en mayo de 2020 la OMS acuñó el término. La incidencia de MIS-C en pacientes menores de 21 años infectados con SARS-CoV-2 es de 5.1 por 1,000,000 personas-mes [IC 95% 4.5 a 5-8], y es mayor en los pacientes afroamericanos e hispanos o latinos con respecto a los caucásicos. En este artículo resumiremos los principales hallazgos en cuanto a la epidemiología, las manifestaciones clínicas, la fisiopatología y finalmente presentaremos información acerca de si MIS-C pertenece al espectro de la enfermedad de Kawasaki.

PALABRAS CLAVE: manifestaciones clínicas, fisiopatología, SARS-CoV-2, PIMS, MISC.

Abstract

The pediatric multi-system inflammatory syndrome has been recognized as an emerging condition; a new spectrum of pediatric disease associated with SARS-CoV-2 infection. This syndrome was initially identified in Europe and was named PIMS-TS (Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome - Temporally associated with SAR-CoV-2) subsequent in the United States of America was designated MIS-C (Multisystem Inflammatory Syndrome in Children), when in May 2020, the WHO coined the term. The incidence of MIS-C in patients younger than 21 years infected with SARS-CoV-2 is 5.1 per 1,000,000 person-months [95% CI 4.5 to 5-8] and is higher in African American and Hispanic or Latinos versus Caucasians. In this article, we summarize the main findings of this syndrome in terms of epidemiology, clinical manifestations, and pathophysiology. Finally, we will present information about whether MIS-C belongs to the spectrum of Kawasaki disease.

KEYWORDS: clinical manifestations, physiopathology, SARS-CoV-2, PIMS, MISC.

¹ Servicio de Inmunología

² Médico pasante de servicio social
Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México.

Recibido: 23 de junio de 2021

Aceptado: 17 de febrero de 2022

Correspondencia

Ana Luisa Rodríguez Lozano
anarlozano@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como: Rodríguez-Lozano AL, Toledo-Salinas CC, Bayardo-Gutiérrez B, Nájera-Velázquez RG. Epidemiología, Manifestaciones Clínicas y Fisiopatología del Síndrome Inflamatorio Sistémico en la Infancia. Acta Pediatr Mex 2023; 44 (3): 221-241.

El síndrome multisistémico inflamatorio pediátrico se ha reconocido como una condición emergente, es un nuevo espectro de enfermedad pediátrica asociada a la infección por SARS-CoV-2. Este síndrome fue identificado inicialmente en Europa entre abril y mayo del año 2020¹⁻⁴ y se denominó PIMS-TS (*Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome – Temporally associated with SAR-CoV-2*) por el Royal College of Paediatrics and Child Health;⁵ posteriormente, en los Estados Unidos de América, se designó como MIS-C (*Multisystem Inflammatory Syndrome in Children*), cuando en mayo de 2020 la OMS acuñó el término.⁶ La definición de caso de ambas organizaciones, así como la definición de caso de los Centros para el Control de Enfermedades (CDC por sus siglas en inglés)⁷ se puede ver en el **Cuadro 1**.

Desde entonces, múltiples reportes de casos y actualmente revisiones sistemáticas se han publicado al respecto. En este artículo resumiremos los principales hallazgos en cuanto a la epidemiología, las manifestaciones clínicas, la fisiopatología del MIS-C, y finalmente presentaremos información acerca de si MIS-C pertenece al espectro de la enfermedad de Kawasaki.

EPIDEMIOLOGÍA

La experiencia en China durante los primeros meses de la pandemia sugería que los pacientes pediátricos no cursaban con afectación grave, sin embargo, durante los meses de abril y mayo de 2020 comenzaron a observarse los primeros casos de MIS-C en el Reino Unido, y posteriormente en Europa y Norteamérica.⁸ Se estima que el MIS-C afecta a 1-2 de cada 100,000 pacientes menores de 21 años que han sido infectados por SARS-CoV-2.^{9,10}

Inicialmente en Norteamérica se encontró una proporción elevada de pacientes afroamericanos e hispanos.^{11,12} El reporte de morbilidad de la CDC de julio de 2020 informó 570 casos de

MIS-C durante marzo y julio, con una media de edad de 8 años, predominio masculino (55.4%), hispanos o latinos en el 40.5%, y afroamericanos 33.1%, con un bajo porcentaje de pacientes caucásicos.¹² Estos hallazgos fueron replicados en una cohorte epidemiológica de Nueva York que reportó porcentajes similares, pero sugiere estudios más grandes para explorar la relación del MIS-C con la etnicidad.¹³ En un estudio multinacional realizado en Latinoamérica (Méjico, Costa Rica, Colombia, Perú y Brasil) reportó que la mayoría de los pacientes con MIS-C se encontraban en el rango de edad > 10 años (35%); no obstante, aunque se ha catalogado como una enfermedad de niños mayores, en este estudio el 27% de los pacientes eran menores de 2 años.¹⁴

En uno de los últimos artículos publicados al respecto, la incidencia mensual de MIS-C en pacientes menores de 21 años infectados con SARS-CoV-2, se calculó en 5.1 por 1, 000,000 personas-mes [IC 95% 4.5 a 5.8]. Sin embargo, esta incidencia fue mayor en los pacientes afroamericanos e hispanos o latinos con respecto a los caucásicos, con una razón de tasas de incidencia ajustada de 9.26 [IC 95% 6.15 a 13.93] y 8.92 [IC 95% 6.00 a 13.26] personas, respectivamente. Por otro lado, la incidencia de MIS-C por 1 millón de sujetos infectados por SARS-CoV-2 fue de 316 [IC 95% 278 a 357] personas, siendo también mayor en afroamericanos e hispanos o latinos.¹⁵

Con respecto a las comorbilidades, la CDC ha reportado que la obesidad es la enfermedad concomitante más frecuente en los pacientes con MIS-C, 25.6% de los casos y hasta el 30% de los pacientes hispanos o latinos.¹²

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones referidas en los primeros 8 pacientes descritos¹ fueron: fiebre mayor a 40°C en todos los pacientes, siete presentaron diarrea,

Cuadro 1. Comparación de las 3 principales definiciones de caso de MIS-C

Parámetro	OMS (6)	CDC (7)	RCPCH (5)
Edad de la población afectada	<19 años	< 21 años	Cualquier paciente pediátrico
Características de la fiebre	Fiebre > 3 días	Fiebre > 38º C o percepción subjetiva de fiebre por > 24 horas	Fiebre persistente > 38.5º C
Signos y síntomas	<p>Al menos 2 de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erupción cutánea o conjuntivitis no exudativa bilateral o afectación mucocutánea (boca, manos o pies) • Hipotensión o choque • Disfunción cardíaca • Alteraciones en la coagulación • Alteraciones gastrointestinales agudas 	<p>Evidencia de enfermedad grave que requiere hospitalización con involucro orgánico multisistémico (≥ 2 órganos o sistemas).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cardíaco • Renal • Respiratorio • Hematológico • Gastrointestinal • Dermatológico • Neurológico 	<p>Evidencia de disfunción orgánica única o múltiple:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Choque • Alteraciones cardíacas • Alteraciones respiratorias • Alteraciones renales • Alteraciones gastrointestinales • Alteraciones neurológicas
Parámetros de afectación cardíaca	<p>Datos de disfunción miocárdica, pericarditis, valvulitis o anomalías coronarias.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se incluye valores elevados de troponina o proBNP, así como alteraciones ecocardiográficas 	<p>Se recomienda evaluar:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Electrocardiograma • Ecocardiograma • Enzimas cardíacas • BNP o proBNP 	<p>Se recomienda evaluar:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ecocardiograma en busca de miocarditis, valvulitis, derrame pericárdico, dilatación de arterias coronarias • Troponinas
Evidencia de inflamación y otras alteraciones en estudios de laboratorio	<p>Valores elevados de marcadores de inflamación</p> <ul style="list-style-type: none"> • Velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva o procalcitonina 	<p>Incluido, pero no limitado a uno o más de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neutrofilia, linfopenia o hipoalbuminemia. Elevación de proteína C reactiva, velocidad de sedimentación globular, fibrinógeno, procalcitonina, dímero D, ferritina, deshidrogenasa láctica o IL-6. 	<ul style="list-style-type: none"> • Definición: neutrofilia, linfopenia, elevación de proteína C reactiva. • Otros: hipoalbuminemia, elevación de fibrinógeno, dímero D o ferritina.
Evidencia de infección aguda o previa por SARS-CoV-2	Contacto posible o pruebas positivas para SARS-CoV-2 (RT-PCR, pruebas antigenicas o serología)	Evidencia de infección activa o reciente por SARS-CoV-2 (RT-PCR, pruebas antigenicas o serología) o exposición a un caso confirmado o sospechoso de COVID-19 en las 4 semanas previas al inicio de los síntomas	La prueba de RT-PCR para SARS-CoV-2 puede estar positiva o negativa
Abordaje de diagnósticos diferenciales	Ninguna otra causa microbiana evidente de inflamación, incluida la septicemia bacteriana y los síndromes de choque tóxico estafilocócico o estreptocócico.	<ul style="list-style-type: none"> • Que no se cuente con diagnósticos alternativos posibles. • Algunos pacientes pueden cumplir criterios completos o parciales de enfermedad de Kawasaki, mas deben reportarse si cumplen la definición de MIS-C. 	<ul style="list-style-type: none"> • Exclusión de otras causas microbianas, incluyendo sepsis, síndrome de choque tóxico, miocarditis por enterovirus. • Los niños que cumplen la definición de caso pueden también cumplir con criterios completos o parciales de enfermedad de Kawasaki.

OMS Organización Mundial de la Salud; **CDC** Centros para el Control y Prevención de Enfermedades; **RCPCH** Colegio Real de Pediatría y Salud Infantil del Reino Unido.

seis tuvieron dolor abdominal, 5 conjuntivitis, 5 vómitos, 4 exantema, 3 cefalea, 3 odinofagia y un paciente mialgias. Posteriormente, se fueron identificando más manifestaciones de este síndrome que describiremos a continuación.

En el estudio de cohorte multicéntrico y prospectivo de Swann *et al*¹⁶ en el que se incluyeron 52 pacientes con MIS-C (de 456 con COVID-19, es decir, el 11%) encontraron una mediana de la edad de 10.7 años, mínima de 8.3 y máxima de 14.1; el 59.6% (31 pacientes) eran varones. Con respecto a los datos clínicos, además de la fiebre, exantema, conjuntivitis, y síntomas gastrointestinales, las manifestaciones más frecuentes fueron fatiga en el 51%, seguida por cefalea 34%, dolor faríngeo 30%, y linfadenopatías 20%. Con respecto a los estudios de laboratorios, las alteraciones más frecuentes fueron trombocitopenia y linfopenia, pero mayores cuentas de neutrófilos y elevación de la creatinina. De los 52 pacientes analizados, 56% (28 de 50) tuvieron una PCR positiva para SARS-CoV-2 (infección aguda), mientras que el 44% (22 de 50) tenían anticuerpos para SARS-CoV-2 (infección post-aguda). Los pacientes con anticuerpos positivos eran más jóvenes (mediana de la edad 10.0 (7.7 – 13.2) vs. 12.4 (8.9 – 15.3) años, $P=0.057$) que aquéllos con PCR positiva. No se reportó ningún fallecimiento.

Más recientemente, un estudio que unió los esfuerzos de Latinoamérica¹⁴ en el que se incluyeron pacientes de 14 instituciones de México, Colombia, Perú, Costa Rica y Brasil, reportó 409 niños entre 2 y 18 años de edad, de los cuales 95 (23%) cumplieron con la definición de caso para MIS-C. La mediana de la edad fue de 7 años (rango de 1 a 17 años), de los cuales 25 (54.7%) fueron varones. Las manifestaciones de infección respiratoria de vías altas se reportaron en el 49.5%, las manifestaciones gastrointestinales en el 45.3%, seguidas de infección de vías respiratorias bajas en el 24.2%, cefalea en el 12.6%, compromiso cardiovascular en el 11.5% (5 de-

50) tuvieron dilataciones coronarias, 4 derrame pericárdico y 2 miocarditis) y 7 tuvieron afección articular. Dos de los niños murieron. Hay otros dos estudios Latinoamericanos, un Chileno¹⁷ y un Brasileño,¹⁸ que incluyeron 27 y 56 pacientes, respectivamente, con una mediana de la edad de 6 (rango 0-14) y 6.2 (RIC 2.4-10.3). La proporción de hombres en ambos estudios fue de 56 y 70%, respectivamente. En ambos estudios las manifestaciones gastrointestinales fueron las más frecuentes con dolor abdominal en el 63 y 54%, diarrea 63 y 54%, vómito 48 y 38%, seguidas de manifestaciones mucocutáneas, en el 52 y 68%. Ambos estudios reportaron la presencia de tos, 26 y 29%, respectivamente.

Llama la atención en el estudio brasileño el reporte de 29 niños (53%) con coagulopatía, mientras que el estudio chileno 18 (67%) pacientes requirieron anticoagulación, 16 como profilaxis y 2 como tratamiento. De los 27 pacientes chilenos 16 ingresaron a terapia intensiva, mientras que 33/56 pacientes brasileños, tuvieron síntomas de choque. Se reportó una muerte en el estudio de Brasil y ninguna en el chileno. Ambos estudios reportaron también la presentación clínica correspondiente con Enfermedad de Kawasaki (EK), Torres *et al*¹⁷ identificaron 18 (66%) casos con características clínicas de EK pero sólo 4 (15%) casos cumplieron criterios completos. En cambio, Lima-Setta *et al*¹⁸ reportaron EK-like en 26 niños (46%), con enfermedad de Kawasaki incompleta en 16 (29%).

Una revisión sistemática que se realizó hasta el 23 de julio de 2020,¹⁹ eligió 16 artículos con la información de 505 pacientes. La mediana ponderada de la edad fue de 9 años, con un rango de 6 meses a 20 años. Fiebre y taquicardia estuvieron presentes en el 100% de los casos, mientras que el dolor abdominal, vómito o diarrea, ocurrieron en 442 de 502 niños (88%), hipotensión en el 72.7%, exantema en el 60.2%, síntomas respiratorios en el 42.9% y tos en el 41.7%. Los signos clínicos de enfermedad de Kawasaki estuvieron

frecuentemente presentes, exantema en 298/503 (59.2%), conjuntivitis o inyección conjuntival en 184/368 (50%), queilitis, y/o lengua en fresa se observó en 112/201 (55.7%), edema o eritema de las manos y pies en 19/40 (47.5%) y adenopatía cervical en 37/87 (42.5%).

No todos los artículos incluidos en la revisión sistemática reportaron los mismos resultados de estudios de laboratorios, sin embargo, se observó que una de las manifestaciones más consistentes era la linfopenia; dos estudios la reportaron en el 80 y 66%, la mediana ponderada fue de 700 linfocitos/mL. La proteína C reactiva estuvo elevada en el 91%, ferritina en el 61%, elevación del dímero D en el 67% y fibrinógeno en el 80%, la velocidad de sedimentación globular también estuvo elevada en el 77% de los casos. En uno de los estudios la procalcitonina estuvo elevada en 60 de 63 niños (92%). Se determinó IL-6 en nueve estudios, tuvo una mediana ponderada de 116, con mínimo de 0 y máxima de 2220 pg/mL. Los valores del péptido natriurético cerebral y la troponina 1 también se mostraron elevados, con una mediana ponderada de 5,112 y 157 (valores de referencia <400 pg/mL y < 26 ng/mL), respectivamente.

Las características de cuatro revisiones sistemáticas publicadas, que incluyen un mayor número de pacientes se resumen en el **Cuadro 2**.

Si bien los pacientes incluidos en las revisiones son prácticamente los mismos, los diferentes puntos de vista de los autores ayudan a completar la imagen de todo el cuadro clínico. El resumen de las características clínicas y de laboratorio se presenta en el **Cuadro 3**. No todos los estudios reportaron los resultados de estudios de laboratorio de la misma manera, por lo que decidimos incluir tanto el rango de las medianas, como el rango intercuartil (RIC) reportados.²⁰⁻²³

Las manifestaciones clínicas más frecuentes son las que involucran el tracto gastrointestinal (GI),

en un estudio retrospectivo realizado en Nueva York de 44 casos,²⁴ el 84% de los pacientes presentaron más de un síntoma gastrointestinal. Se menciona dolor abdominal en el 75%, vómito en el 57% y diarrea en el 40%; si bien de manera infrecuente, se encontró un paciente con hematemesis, dos con hematoquecia/melena, y cinco con constipación. Casi el 30% de los pacientes se había presentado dentro de los 7 días anteriores al Servicio de Urgencias por fiebre y síntomas GI, sin otros síntomas sistémicos, aparentando una gastroenteritis viral. Siendo el dolor abdominal una de las manifestaciones más frecuentes, se debe tener en mente a la pancreatitis, que aunque se han reportado más casos en adultos, existen reportes en niños también.²⁵

Cantor *et al*²⁶ reportaron 44 pacientes con MIS-C, 19 de los cuales (43%) tuvieron una enfermedad más severa, todos estos pacientes cursaban con hepatitis, y todos desarrollaron choque, necesitaron soporte ventilatorio, presentaron niveles más elevados de ferritina, troponina y péptido natriurético cerebral (BNP), y tuvieron estancias hospitalarias mayores, en comparación con los que no habían presentado hepatitis.

Aunque las manifestaciones gastrointestinales son las más frecuentes en todas las series, las manifestaciones cardíacas son las más estudiadas,²⁷⁻³⁷ dado que contribuyen de manera importante a la mortalidad.³⁵ Dos artículos se enfocaron en las manifestaciones cardiovasculares agudas en la presentación de MIS-C. El artículo de Belhadjer *et al*²⁹ incluyó 35 pacientes; el estudio de Valverde *et al*³⁴ incluyó 286 niños de 55 centros de Europa. En el estudio de Valderde *et al*, las características más importantes fueron la afección miocárdica en el 93%, shock en el 40%, arritmias en el 35%, alteraciones en el EKG también en el 35% con ondas T o ST anormales en el 22% y prolongación del PR y QT en el 6.3 y 3.1%, respectivamente; dilatación coronaria 26.7%, bloqueo AV 2% y derrame pericárdico en 10/42 (23.8%) identificado mediante resonan-

Cuadro 2. Características de las revisiones sistemáticas y datos demográficos de los pacientes

	Radia (20)	Ahmed (21)	Kaushik (22)	Panigrahy (23)
Fecha de publicación	Agosto 2020	Agosto 2020	Agosto 2020	Nov 2020
Periodo de revisión (dd/mm/aa)	01/12/19- 30/06/20	01/01/20- 25/07/20	01/01/20-31/07/20	31/12/19-05/10/20
Artículos incluidos/revisados	35/1726	39/371	16/328	57/417
Número de pacientes	783	662	655	875
Edad, años				
*El promedio de la edad fue calculado tomando la mediana reportada en cada estudio incluido.	Mediana 8.6 RIC 7-10 Rango 3m-20a	Promedio 9.3 DE 0.5	*Promedio de las medianas reportadas 8.5 Rango 3mo-20a	*Promedio de las medianas reportadas 8.46 Rango 0-20
Hombres, n (%)	435 (56)	346 (52.3)	361 (55)	492 (56.6)
Comorbilidades, n (%)	156 (20)	268/558 (48)	153 (23.3)	245/544 (45)
Obesidad/sobrepeso %	60 (7.7)	136 (50.8)	87 (56.8)	89 (16.4)
Respiratorias	NR	71 (26.5)	39 (25.4)	73 (13.4)
Inmuno-Alérgicas	NR	17 (6.3)	NR	NR

NR= No Reportado

cia magnética. Los ecocardiogramas mostraron regurgitación tricúspidea leve a moderada en 16/272 (16%), regurgitación mitral leve a moderada en 114 (42.3%), y una severa 0.3%; así como derrame pericárdico leve y moderado en 74/266 (28%). Expuso además una asociación entre el grado de elevación de los marcadores cardíacos e inflamatorios con la necesidad de cuidado intensivo. El artículo de Belhadjer *et al.*²⁹ aporta información sobre la fracción de eyecisión del ventrículo izquierdo (FEVI), con FEVI < 30 se reportaron 10 pacientes (28%) y con FEVI 30 - 50, 25 pacientes (72%). Sobre las alteraciones electrocardiográficas de los pacientes con MIS-C,³⁶ los resultados principales de este estudio mencionan que el 67% de los niños tienen alteraciones en el EKG, y que de ellas la más común es amplitud reducida del QRS e inversión transitoria de la onda T. Otro estudio²⁷ encontró que 4 de 5 pacientes con bloqueo AV de primer grado progresaron a bloqueo de segundo o tercer grado entre los 5 y 8 días subsiguientes, por lo que alertan que en pacientes con un PR prolongado éste puede ser usado para identificar pacientes en riesgo de bloqueo AV.

El estudio de Swann *et al.*¹⁶ previamente citado, menciona que 21 pacientes (57%) tuvieron al menos una complicación cardíaca, 10 presentaron función cardíaca alterada en el ecocardiograma, nueve presentaron derrame pericárdico, 3 alteraciones electrocardiográficas, 3 dilatación de las arterias coronarias, dos aneurismas de las coronarias, dos miocarditis y dos regurgitación valvular. En un estudio retrospectivo³⁸ se revisaron los estudios ecocardiográficos de 28 pacientes con MIS-C contra 20 controles sanos y 20 pacientes con enfermedad de Kawasaki clásica, con el propósito de comparar los hallazgos en etapas tempranas de la enfermedad; identificaron que los pacientes con MIS-C no presentaban afectación coronaria de forma tan frecuente como aquellos con enfermedad de Kawasaki; asimismo, los pacientes con MIS-C presentaron de forma más habitual disfunción ventricular, con presencia de choque cardiogénico en el 85% comparado con 5% en los pacientes con enfermedad de Kawasaki clásica.

Una de las revisiones sistemáticas¹⁹ que reportó complicaciones cardíacas, como ectasia coro-

Cuadro 3. Principales Manifestaciones Clínicas y de Laboratorio, Imagen y Desenlace

	Radia (20)	Ahmed (21)	Kaushik (22)	Panigrahy (23)
Fiebre, n (%)	779/783 (99)	662 (100)	638/655 (96)	803/875 (92)
Afección GI, n (%)	553/783 (71)	NR	458/665 (70)	NR
Dolor Abd. (%)	36	Dolor Abdominal +	NR	52.8
Diarrhea (%)	27	Diarrhea 73.7	NR	39.5
Vómito	25	68.7	NR	44.8
Exantema, n (%)	330 (42)	372 (56.2)	379 (58)	334 (38.2)
Conjuntivitis, n (%)	NR	343 (51.8)	263 (40)	385 (44)
Queilitis	NR	216 (32.6)	148 (23)	NR
Dolor faríngeo, n (%)	31 (4)	59 (8.9)	NR	NR
Tos, n (%)	31 (4)	86 (13)	NR	NR
Disnea, n (%)	75 (9.6)	121 (18.3)	NR	183 (20.9)
Mialgia/Fatiga, n (%)	NR	89 (13.4)	NR	84 (9.6)
Linfadenopatía, n(%)	NR	92 (13.9)	27 (4)	NR
Edema Extr., n (%)	NR	128 (19.3)	83 (13)	22 (2.5)
Alt. Neurolog., n (%)	NR	129 (19.5)	145 (22)	153 (17.4)
Taquicardia, n (%)	212/259 (82)	NR	NR	161 (18.4)
Hipotensión, n (%)	255/420 (60.7)	NR	186 (28)	
Arritmia, n (%)	NR	NR	NR	3 (0.3)
Miocarditis (%)	NR	NR	23	NR
Afec. Renal, n (%)	NR	108 (16.3)	NR	NR
Alt. Ecocard, n (%)	369/628 (59)	314/581 (87.8)	482 (73)	NR
Aneurismas (%)	NR	47 (8.1)	Dilatación o Aneurismas 23.4	NR
Dilat/ectasia (%)	NR	(7.6)		13.4
Dismin. FEVI (%)	NR	45.1	32	NR
Disfun. CV (%)	77	NR	NR	NR
Choque cardiol %	NR	60.1	NR	7.1
Alt. Imag Tórax, n (%)	130/316 (41)	203 (30.7)	90 (13.7)	
SARS-CoV-2 PCR+ (%) o Serología + (%)	362/619 (58)	532/628 (84.7)	PCR 238 (33) Serol. 352 (54)	PCR 386 (44) Serol. 528 (60)
Exposic. COVID n (%)	NR	NR	99 (15)	83 (9.4)
Neutrofilia, n (%)	345/418 (83)	%Neu 80.7±7.8	142 (22)	NR
Linfopenia, n (%)	391/783 (50)	%Linf 9.8±0.8	380 (58)	NR
PCR elevada, n (%)	587/626 (94)	Prom 160±7.0	NR	Med 184.7 – 399 (RIC 2.5-403)
Troponina elev, n (%)	308/454 (68)	Prom 494±38.3	234 (36)	Med 9.14 – 970 RIC (10 -6900)
Pro-BNP elev, n (%)	378/490 (77)	5854±743	263 (40)	Med 2052-41484 RIC (23-70,000)
UCI, n (%)	531/783 (68)	470/662 (71)	447 (68)	NR
Muerte, n (%)	12/783 (1.5)	11/662 (1.7)	11/655 (1.7)	NR

Valores de Referencia Ahmed *et al* para Neutrófilos 54-62%; Linfocitos 25-33%; PCR (mg/L) hombre 0.6 a 7.9, mujeres 0.5-10; Troponina (ng/L) <10; pro-BNP 0-450. Valores de Referencia Panigrahy *et al* para Troponina 0-150ng/L; pro-BNP <100pg/mL). RIC= rango intercuartil. NR= No reportado. Alt. Neurolog= Alteraciones Neurológicas (Cefalea, meningitis aséptica, estatus mental alterado UCI= Unidad de Cuidados Intensivos. Ecocard= ecocardiográficas. Extr= Extremidades.

naria en el 13.2%, aneurismas coronarios en 5.4% y disfunción ventricular izquierda en 51%, describió también complicaciones pulmonares como dificultad respiratoria en el 71.6%, neumonía o derrame pleural en 55.8% y requerimiento de ventilación mecánica en 26.1%. Otras complicaciones referidas fueron trombosis venosa profunda y/o embolia pulmonar en el 3.5% y daño renal agudo en 11.9%.

Alsaied et al³¹ publicaron una revisión de la afección cardíaca en donde resumen la prevalencia de diferentes signos y síntomas cardiovasculares en MIS-C. El choque (cardiogénico o por vaso-dilatación) se observó en el 50-80%, disfunción del ventrículo izquierdo por ecocardiograma o elevación de BNP en el 51-76%, criterios de EK completos o incompletos en el 22- 64% y elevación de troponina en el 68-95%.

Las manifestaciones mucocutáneas se han reportado en una proporción importante de pacientes; en una revisión³⁹ en la que incluyeron 35 niños con MIS-C, el 83% mostró manifestaciones en las mucosas, como conjuntivitis en el 60%, cambios en la mucosa oral en el 57%, hiperemia de labios en el 49% y quelitis 37%. Las manifestaciones cutáneas (80%) más frecuentes, fueron eritema palmoplantar en 51% y edema palmoplantar 40%, edema y eritema periorbital 20%, erupción morbiliforme 9%, eritema malar 17%, reticular 9% y macular en 11%. También se reportaron erupciones cutáneas escarlatiniformes en 14% y urticarial 9%. En el 68% las manifestaciones mucocutáneas se presentaron después del inicio de la fiebre, pero en un 18% se presentaron antes, con un promedio de 1.4 días (antes) con una desviación estándar de 0.6 días.

Las manifestaciones clínicas reportadas menos frecuentemente son las neurológicas y renales, sin embargo, en las revisiones sistemáticas, el porcentaje no es menor. Con respecto a las manifestaciones neurológicas las más comunes son cefalea, meningitis aséptica, encefalitis, encefa-

lopatía, letargia, crisis convulsivas y accidentes cerebrovasculares, incluso ataxia y *pseudotumor cerebri*.⁴⁰⁻⁴² En la revisión de Feng et al⁴³ el porcentaje de afección neurológica fue del 12 al 57%. Con respecto a las manifestaciones renales, se han reportado casos de daño renal agudo, pero también casos que han requerido diálisis.^{44,45} Feng et al⁴³ en su revisión reportó uno de los porcentajes más altos de afección renal en pacientes con MIS-C, que va del 22 al 52%. El en Cuadro 3, sólo la revisión de Ahmed et al²¹ reportó afección renal, siendo ésta del 16.3%.

DIAGNÓSTICO

El MIS-C es considerado como una complicación infrecuente de la infección por SARS-CoV-2, y debe permanecer como un diagnóstico diferencial, por lo que es imperativo realizar un abordaje amplio para causas más frecuentes de síndromes inflamatorios agudos.⁴⁶ La mayoría de los niños, además de encontrarse febres, cursan con síntomas gastrointestinales, mucocutáneos o afectación cardiaca, y aunque ante el contexto epidemiológico son sugestivos de MIS-C, estos hallazgos son insuficientes para realizar el diagnóstico.⁴⁷ Los pacientes con síndromes febres con mal estado general, signos clínicos de inflamación o choque de forma temprana en su evolución, deben ser evaluados para MIS-C.⁴⁸ Los pacientes bajo evaluación deben abordarse para causas frecuentes de síndrome febril, como infecciones o malignidad, además de los estudios sugeridos para MIS-C, asimismo pueden ser candidatos a estudios de imagen o punción lumbar si la clínica así lo sugiere.⁴⁶

Definición de caso

Se han descrito tres principales definiciones de caso para el diagnóstico de MIS-C: la de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la de los Centros para el Control de Enfermedades (CDC por sus siglas en inglés) y la del Colegio Real de Pediatría y Salud Infantil del Reino Unido (RCPCH

por sus siglas en inglés), mismas que se desglosan en el **Cuadro 1**. Las tres definiciones de caso incluyen a niños y adolescentes con fiebre persistente, datos clínicos y de laboratorios de inflamación sistémica, involucro sistémico, y la ausencia de otra causa que explique estos hallazgos.^{46,48}

Confirmación de infección previa por SARS-CoV-2

Aunque el MIS-C se encuentra asociado temporalmente al COVID-19, los pacientes no necesariamente requieren un resultado positivo por RT-PCR para SARS-CoV-2 para cumplir con la definición de caso.⁴⁸ En un estudio realizado en el Reino Unido tras la identificación inicial de casos de MIS-C, detallaron que los pacientes con esta patología que resultaron con una RT-PCR negativa, podrían presentar serología positiva para IgG.⁴⁹ Una revisión sistemática realizada en noviembre de 2020 expuso que el 33% de los pacientes con MIS-C presentaron RT-PCR positiva para SARS-CoV-2, el 54% cursó con serología de tipo IgG positiva y 7% de los pacientes contaba con ambos resultados positivos.²²

Estudios útiles en la identificación de caso

Las definiciones de caso sugieren distintos parámetros de laboratorio y gabinete para valorar inflamación y afectación sistémica.^{46,48,50}

De acuerdo con distintas revisiones sistemáticas, los parámetros inflamatorios se encuentran considerablemente incrementados en los pacientes con MIS-C, principalmente y no limitado a la elevación de procalcitonina, velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva, ferritina y dímero D.^{20-23,51} La interleucina 6 (IL-6) no ha sido medida de forma tan frecuente como los otros parámetros inflamatorios, sin embargo se ha descrito que puede elevarse^{21-23,51} hasta decenas de veces su límite superior normal.²¹

Dentro de los hallazgos hematológicos, la linfopenia y la neutrofilia²⁰⁻²² han sido consistentemente

reportadas, sin embargo, otras manifestaciones como anemia y trombocitopenia^{22,51} también se han registrado de forma común.

La afectación cardiaca fue un hallazgo frecuente, con elevación de troponinas en hasta 36% de los pacientes y del péptido natriurético cerebral (BNP) en hasta el 40% de los pacientes.²² Además de estos parámetros, se ha observado también elevación de la fracción N-terminal del pro-BNP, que tiene vida media más larga que el BNP y se ha identificado elevado hasta en el 77% de los pacientes con MIS-C que cursan con afectación cardiaca.^{20,51}

Se ha reportado realización de ecocardiograma en hasta el 73% de los pacientes²² con MIS-C, mostrando hallazgos heterogéneos, que incluyen derrame pericárdico, aneurismas coronarios, miocarditis y disminución en la fracción de eyección.^{20,22} En una serie de casos realizada en Francia se reportaron las características por resonancia magnética de 4 pacientes con MIS-C que cursaron con disfunción ventricular, encontrando inflamación aguda del miocardio, con un aspecto similar al detectado en los pacientes con enfermedad de Kawasaki clásica que cursan con afectación miocárdica; pero no se encontró necrosis o fibrosis que han sido evidenciados en adultos con COVID-19 que cursaron con miocarditis.⁵²

RELACIÓN DEL MIS-C CON LA ENFERMEDAD DE KAWASAKI

Aunque la fisiopatología de la enfermedad de Kawasaki no ha sido completamente dilucidada, una de las hipótesis más conocidas y generalmente aceptadas es que las infecciones virales pueden desencadenar la enfermedad, sustentado además en la estacionalidad.^{53,54} Tras el inicio de la pandemia, una proporción significativa de los pacientes que cumplen con la definición de MIS-C, cumplen también con criterios de enfermedad de Kawasaki completa o incompleta.⁵⁵ Llama

la atención que en los países de Asia del este, donde la enfermedad de Kawasaki es frecuente, no se ha observado aumento de los casos.⁵⁶ Los casos de MIS-C han sido reportados con mayor frecuencia en pacientes con ascendencia hispana, afrocaribeña y afroamericana, lo que sugiere una potencial susceptibilidad genética.^{55,57}

Se han propuesto características en común así como diferencias entre la enfermedad de Kawasaki y el MIS-C. Dentro de las principales coincidencias se encuentra que ambas patologías cuentan con un desencadenante que provoca una cascada inflamatoria, con un fenotipo similar⁵⁷⁻⁵⁹ y existen casos descritos previos a la pandemia en los cuales otras cepas de coronavirus han sido asociadas a enfermedad de Kawasaki, aunque estos resultados no han sido replicados.^{55,60}

Dentro de las disparidades podemos encontrar que los pacientes con MIS-C habitualmente cursan con la enfermedad a edades más tardías,⁶¹ con manifestaciones gastrointestinales prominentes, involucro miocárdico pronunciado,⁶² coagulopatía y datos más graves de inflamación que pueden semejar a un síndrome de choque por enfermedad de Kawasaki o un síndrome de activación macrofágica, haciendo difícil su diferenciación.^{53,57,63,64} Un estudio identificó que los pacientes con un perfil caracterizado por linfopenia, trombocitopenia, hiponatremia y falla renal, usualmente se asocia a MIS-C, disminuyendo la probabilidad de una enfermedad de Kawasaki clásica o de otros síndromes inflamatorios agudos benignos.⁶⁵ Se ha propuesto que los pacientes que cuentan también con elevación de ferritina, pro-BNP o dímero D, tienen mayor riesgo de cursar con una tormenta de citocinas y deben ser monitorizados de forma continua por el riesgo de deterioro.⁶⁶

A pesar de presentar algunas similitudes, existen suficientes diferencias clínicas y epidemiológicas entre el MIS-C y la enfermedad de Kawasaki,⁵⁶

y las principales se presentan en el **cuadro 4**. Asimismo, enfatizando lo novedoso de este síndrome y que gran parte de la información se está obteniendo sobre la marcha, ha sido propuesto manejar al MIS-C con una nomenclatura separada hasta contar con más información.^{67,68}

FACTORES ASOCIADOS CON EL DESARROLLO DE MIS-C

En la revisión de Tsabouri⁶⁹ se resumió la información de 5541 niños con COVID-19, de los cuales 217 cumplieron criterios de MIS-C o requirieron atención en la UCI, la mayoría de estos pacientes tenían comorbilidades como obesidad, asma, discapacidad neurológica, epilepsia, anemia de células falciformes, alopecia y un paciente con leucemia linfoblástica aguda. Los factores de riesgo que se muestran son: incremento de la proteína C reactiva, ferritina, procalcitonina, pro-BNP, troponina T, características de una “tormenta de citocinas” y síndrome de activación de macrófagos. Pereira et al⁷⁰ calcularon la razón de momios (OR [IC95%]) de los factores asociados para el desarrollo de MIS-C, el más importante fue hipoxemia 16.85 [1.34, 211.89], seguido de los síntomas gastrointestinales 10.98 [1.20, 100.86]. Antúnez-Montes et al¹⁵ coinciden en la identificación de los síntomas gastrointestinales como factor asociado con MIS-C, con un valor de $p < 0.0001$, también identificaron una edad mayor de presentación (el 73% de los pacientes con MIS-C eran mayores de 2 años contra el 44% de los que no tuvieron MIS-C, $p < 0.0001$) y nivel socioeconómico bajo, $p < 0.0001$.

El estudio de Swann et al¹⁶ encontró que los factores asociados fueron una edad de presentación mayor (mediana de 1.6 vs. 10.7 años) $p < 0.001$, ser de origen étnico no blanco $p = 0.004$ y obesidad (1.5% vs. 9.6%) $p = 0.005$. También encontraron que los pacientes con MIS-C tuvieron una cuenta plaquetaria menor de $150 \times 10^9/L$ en comparación con los que no

Cuadro 4. Diferencias epidemiológicas y clínicas entre la enfermedad de Kawasaki y el MIS-C

Parámetro	Enfermedad de Kawasaki	MIS-C
Epidemiológicos		
Edad de presentación (61)(64,68)	< 5 años	> 8 años
Etnicidad usualmente afectada (92) (59,93)	Asiáticos del este	Afroamericanos, afrocaribeños, hispanos/latinos
Clínicos		
Manifestaciones mucocutáneas (23,30,34)	Manifestaciones cardinales y más frecuentes de la enfermedad, con presencia de exantema y afectación oral	Pueden ser similares a la enfermedad de Kawasaki, pero se observan en < 50% de los pacientes
Manifestaciones gastrointestinales (53,65)(54,58)	Poco prominente, se puede asociar con afectación de hígado y vías biliares	Son síntomas prominentes en más del 80% de los pacientes y se acompañan de dolor abdominal, diarrea, y en ocasiones con datos de abdomen agudo
Manifestaciones cardiovasculares (54,56,68)	Cuando se presenta, se asocia con dilatación coronaria y aneurismas coronarios gigantes	Generalmente presentes al diagnóstico, con involucro de miocardio y pericárdico. La afectación coronaria suele ser menos frecuente y de menor gravedad
Asociación con choque (65,68)	Muy raro	Frecuente
Afectación multiorgánica (54,64,68)	Raro	Frecuente
Parámetros inflamatorios (59,65)	Leucocitosis con neutrófilia, reactantes de fase aguda elevados, si hay afectación cardiaca se asocia con elevación de proBNP	Linfopenia, reactantes de fase aguda marcadamente elevados; frecuentemente elevación prominente de proBNP y troponinas

cumplieron criterios para MIS-C (32% vs. 11%, p <0.001), menor cuenta de linfocitos (mediana de 0.9 x10⁹/L vs. 2.2 x10⁹/L, p <0.001), mayor cuenta de neutrófilos (mediana 8.3 x10⁹/L vs. 4.6 x10⁹/L, p <0.001) y elevación de creatinina (55.0 micromol/L vs. 30.0 micromol/L, p <0.001). Las manifestaciones gastrointestinales también estuvieron asociadas con MIS-C pero sólo aquéllos que tenían anticuerpos positivos, no los que tenían una PCR positiva 95% (20/21) vs. 44% (12/27), p <0.001).

En el estudio de Fernandes *et al*⁷¹ encontraron como predictores de enfermedad grave para MIS-C, menores cuentas absolutas de linfocitos con un aOR (OR ajustado) [IC95%] 8.33 por unidad de disminución en 10⁹ células/L [IC95% 2.32, 33.33] e incremento en la proteína C reactiva aOR 1.06 por unidad de incremento en mg/dL [IC95% 1.01, 1.12], al momento de ingreso al hospital.

FISIOPATOLOGÍA

Finalmente, abordaremos brevemente las hipótesis relacionadas a la inmunopatogénesis del síndrome inflamatorio multisistémico asociado a SARS-CoV-2.

Aún no se han aclarado todos los mecanismos fisiopatológicos del MIS-C, sin embargo, se sabe que la enzima convertidora de angiotensina tipo 2 (ECA2) es el principal receptor para la entrada de SARS-CoV-2 a las células, ésta se co-expresa con las serina-proteasas transmembrana de tipo II (TMPRSS2). El papel de las TMPRSS2 consiste en escindir a la proteína S (espiga, spike o pico) de SARS-CoV-2 en dos fragmentos, el primero es S1, esencial para la unión del virus, y el otro es S2, que se encarga de la fusión del virus con las células diana. La vía de entrada independiente de ECA2 estriba en la expresión de los receptores

Fc de IgG (FcR) en la membrana celular de las células del sistema inmune. La unión del complejo virus-anticuerpo al FcR induce endocitosis celular.⁷²

Algunos autores han propuesto que el MIS-C no es el resultado de la infección aguda, sino que es un fenómeno postinfeccioso relacionado con la amplificación de la enfermedad mediada por anticuerpos.⁷³ En un estudio de 8 pacientes con MIS-C con PCR negativa para SARS-CoV-2, encontraron niveles significativos de anticuerpos IgG1, IgG3 e IgA, en ausencia de niveles mantenidos de IgM.⁴⁹ Los argumentos para esta hipótesis son que antes de que surgieran los primeros casos de MIS-C existió un periodo entre éstos y el pico de infecciones por SARS-CoV-2 en al menos algunos países, y no sólo eso, sino que ocurrieron semanas después del primer pico de COVID-19 en adultos. Con respecto a la identificación de la infección por SARS-CoV-2, la mayoría de los individuos con MIS-C tienen prueba nasofaríngea o en heces para el virus negativas, y aunque los síntomas predominantes son gastrointestinales; por un lado, la detección del virus mediante RT-PCR en heces tiene menor estandarización que otras fuentes de muestra, y por otro lado, no se puede excluir que los pacientes presenten una infección gastrointestinal de otra etiología. No obstante, los niños con MIS-C a menudo tienen anticuerpos positivos para SARS-CoV-2, y sólo unos pocos tienen la detección del virus mediante ensayo de RT-PCR, o ambos (RT-PCR y anticuerpos).⁷²⁻⁷⁴

Este hecho hizo que surgiera la duda si la fisiopatología pudiera ser explicada por el mecanismo de mimetismo molecular. Estudios *in vitro* han confirmado la reactividad de anticuerpos monoclonales dirigidos contra las proteínas espiga (S) y nucleares de SARS-CoV-2 con antígenos del tejido humano; la reactividad más fuerte se observó con transglutaminasa 3 (tTG3), transglutaminasa 2 (tTG2), antígenos extraíbles del

núcleo, proteína de mielina básica, mitocondrias, miosina, peroxidasa tiroidea, colágeno, Claudina 5+6 y S100B.^{75,76}

Los complejos antígeno-anticuerpo se pueden precipitar en los tejidos, en particular, en los vasos sanguíneos e inducir una reacción inflamatoria mediante la activación del sistema del complemento, en el que las anafilotoxinas (C3a y C5a) reclutan neutrófilos, llevando a inflamación, incluyendo vasculitis de los órganos afectados. Los linfocitos Th1 y Th17 autorreactivos liberan citocinas proinflamatorias, que contribuyen a la tormenta de citocinas, reclutando más macrófagos, neutrófilos y monocitos, productores de más citocinas, resultando en daño tisular progresivo (**Figura 1A-B**).⁷⁶

Algunos autores concluyeron que puede haber un papel potencial de la amplificación dependiente de anticuerpos (ADE) que podría disparar el MIS-C.⁷² La ADE es un fenómeno en el que la unión de anticuerpos específicos a las proteínas de superficie puede promover la invasión de virus a ciertos tipos de células, y así incrementar la infección viral.⁷⁷ El SARS-CoV-2 podría tener un mecanismo de infección similar; elucidar este efecto sería de gran importancia.⁷⁸

Se cree que una causa de gravedad de la enfermedad y muerte en algunos pacientes con COVID-19 es una respuesta inflamatoria excesiva a SARS-CoV-2, ésta se asocia a altos niveles de citocinas circulantes, linopenia profunda e infiltración de células mononucleares en pulmones, corazón, bazo, nódulos linfáticos y riñones, observado en análisis *postmortem*. El perfil sistémico de citocinas existente en COVID-19 grave muestra similitudes con otros síndromes de liberación de citocinas, como síndrome de activación de macrófagos, con aumento en la producción de IL-6, IL-7, TNF y también citocinas inflamatorias incluyendo el ligando 2 de quimiocinas CC (CCL2), CCL3 y CXC-ligando 10 de quimiocinas CC (CXCL10), así como la forma

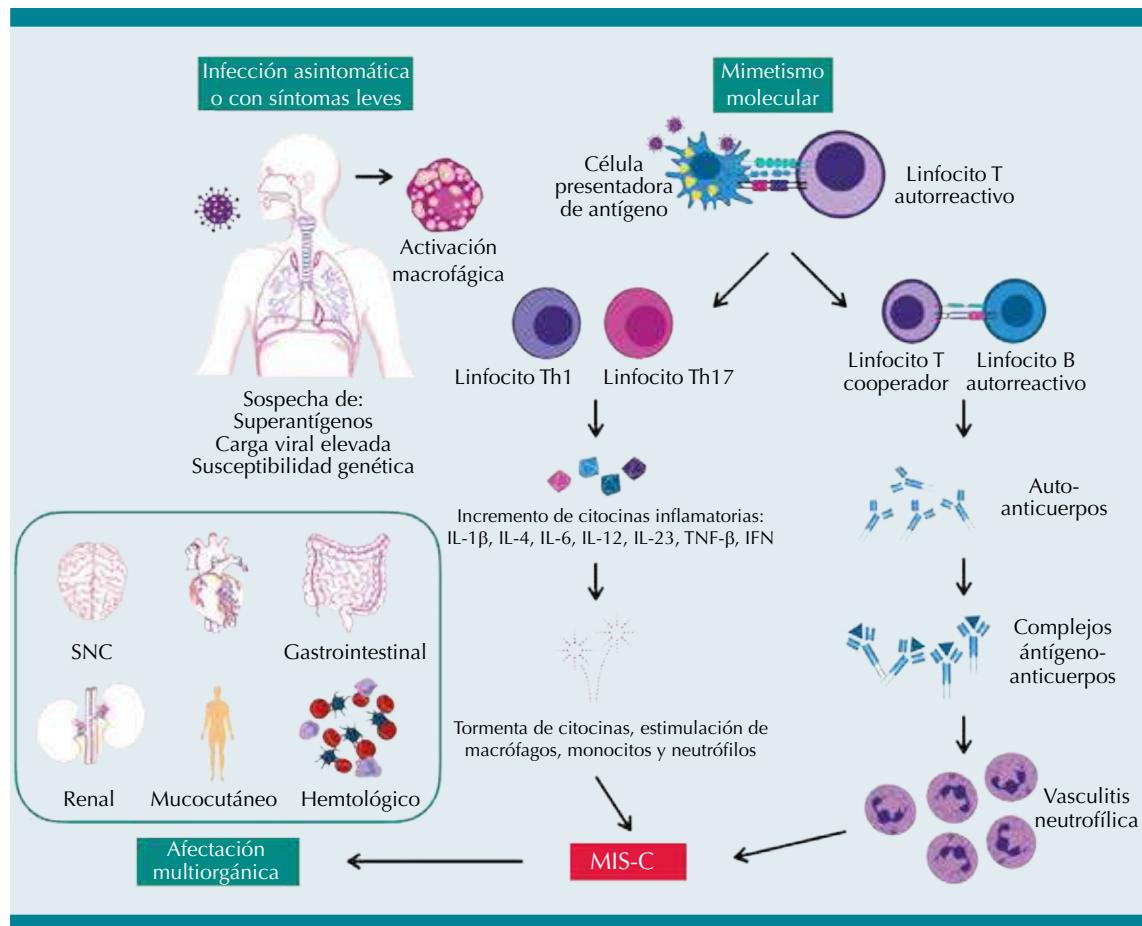


Figura 1-A. Hipótesis sobre la patogénesis de MIS-C. La infección temprana por SARS-CoV-2 en niños suele ser asintomática o con síntomas leves, ésta parece disparar la activación de macrófagos. El SARS-CoV-2, cuando algunos antígenos son similares a autoantígenos, es capturado por las células presentadoras de antígenos y estimulan linfocitos T autorreactivos. Esto lleva a la liberación de citocinas y estimulación de macrófagos, neutrófilos y monocitos, en conjunto con la activación de células B y producción subsecuente de anticuerpos autorreactivos, llevando a una respuesta hiperinmune. Esto resulta en daño de tejidos como cerebro, corazón, intestinos, piel, membranas mucosas, riñones y células de la sangre, y se presenta como las manifestaciones clínicas de MIS-C. MIS-C, multisystem inflammatory syndrome in children; IL, interleucina; TNF, factor de necrosis tumoral; IFN, interferón.

soluble del receptor de la cadena a de IL-2. Esta situación ha llevado a la hipótesis de que existe una activación desregulada del compartimento fagocítico-mononuclear que contribuye a la hiperinflamación asociada en COVID-19.⁷⁹

Otros estudios *postmortem* han encontrado que los macrófagos que expresan CD68+

CD169+ en bazo y nódulos linfáticos contienen antígenos de nucleoproteína de SARS-CoV-2 y éstos han demostrado regulación hacia arriba de los niveles de IL-6. Esto también sugiere que los macrófagos CD169+ pueden tener un papel en la diseminación, inflamación y muerte celular durante la infección por SARS-CoV-2.⁸⁰

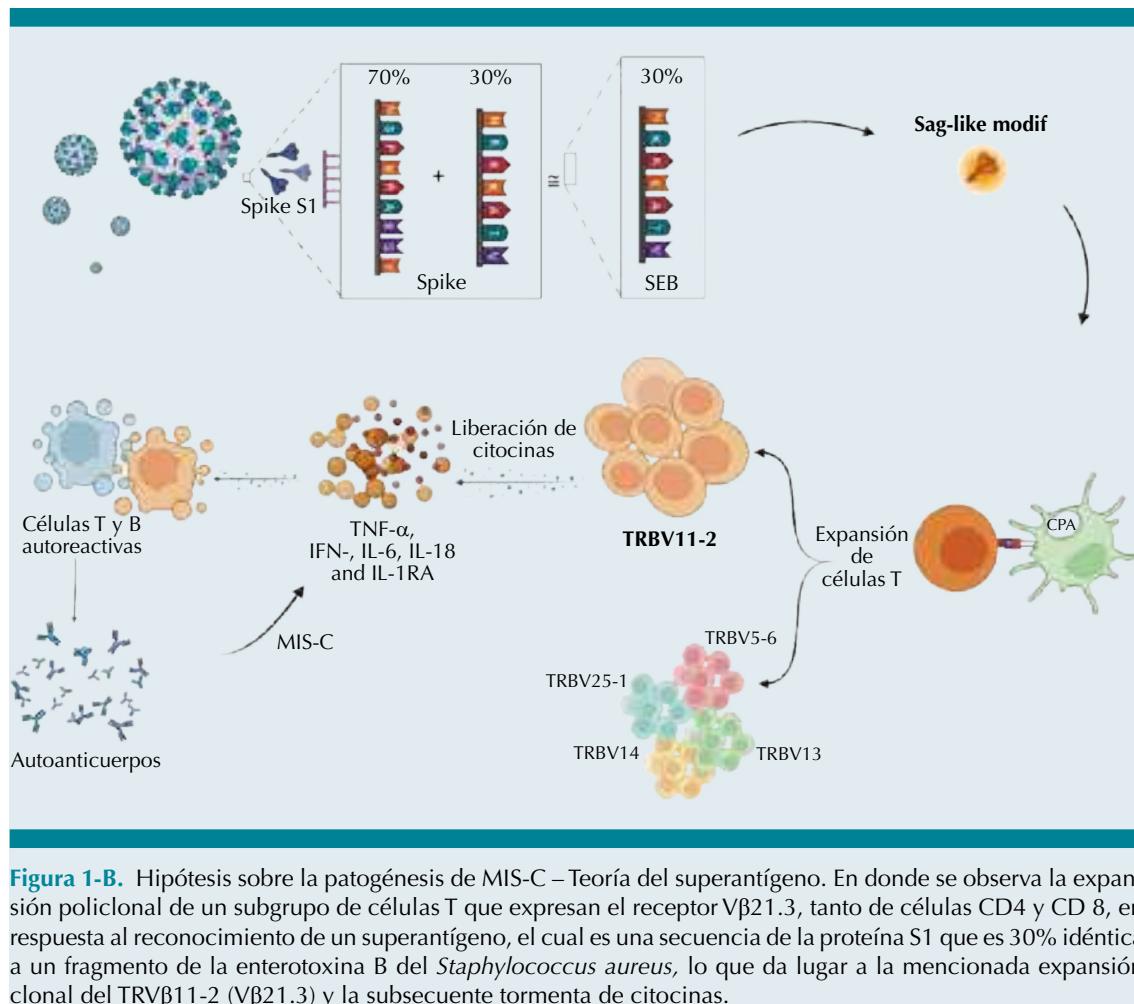


Figura 1-B. Hipótesis sobre la patogénesis de MIS-C – Teoría del superantígeno. En donde se observa la expansión polyclonal de un subgrupo de células T que expresan el receptor V β 21.3, tanto de células CD4 y CD 8, en respuesta al reconocimiento de un superantígeno, el cual es una secuencia de la proteína S1 que es 30% idéntica a un fragmento de la enterotoxina B del *Staphylococcus aureus*, lo que da lugar a la mencionada expansión clonal del TRV β 11-2 (V β 21.3) y la subsecuente tormenta de citocinas.

Un estudio del perfil inmunológico en ocho pacientes con MIS-C documentó una exposición previa a SARS-CoV-2 en todos los pacientes que montaron una respuesta de anticuerpos. Mediante ensayos de citocinas identificaron formas elevadas de inflamación (IL-18 e IL-16), activación y quimiotaxis linfocítica y mieloide (CCL4, CCL4 y CDCP1) y desregulación inmune de mucosas (IL-17A, CCL20, CCL28). También evidenciaron marcadores de la función mieloide, incluyendo regulación hacia arriba de ICAM1 y FcgR1 en neutrófilos y monocitos no clásicos, que son marcadores de autoinflamación y autoinmunidad que indican una presentación

de antígenos y respuestas mediadas por Fc aumentadas.⁸¹

Una hipótesis alternativa para la marcada tormenta de citocinas experimentada por los niños con MIS-C deriva de la habilidad del coronavirus para bloquear las respuestas de interferones tipo I y III, resultando así en la potencial tormenta de citocinas retardada en pacientes con respuestas inmunes que no pueden controlar de forma adecuada la replicación viral o en los que tienen una carga viral elevada de forma inicial.^{82,83}

Otra de las posibles explicaciones es que la infección por SARS-CoV-2 puede implicar una

reacción extensa de inmunocomplejos antígeno-anticuerpo, que no se eliminan rápidamente en ciertos individuos creando así una reacción inmunológica de hipersensibilidad tipo III, incluyendo liberación de proteasas que pueden inducir inflamación generalizada y activación del sistema del complemento, lo que da como resultado la liberación de quimiocinas anafilotoxinas C3a y C5a que atraerán neutrófilos y macrófagos para la degranulación y secretarán más quimiocinas proinflamatorias, citocinas, proteasas y prostaglandinas. La traducción clínica consiste en fiebre, inflamación, trombosis microvascular, glomerulonefritis, vasculitis, erupciones cutáneas, púrpura vascular y dolor articular, entre otras.⁸⁴

La patogénesis de MIS-C parece tener características que se sobreponen con la EK, lo que hace suponer una etiología autoinmune.⁸⁵ Esta respuesta inmune exagerada hace que surja la duda, ¿la letalidad está relacionada con una infección por el virus SARS-CoV-2 o con una respuesta autoinmune incontrolada inducida por el virus, o quizás, ambos? Los virus pueden inducir reacciones de hipersensibilidad tipo II y tipo IV, además del efecto citopático viral.

Tanto los síntomas de linfohistiocitosis hemofagocítica secundaria y síndrome de activación macrofágica hablan de una desregulación inmune mediada por células T, consistente con una hipersensibilidad de tipo IV. En la EK se observan células plasmáticas productoras de IgA oligoclonal en las arterias de los niños afectados traduciendo una reacción de hipersensibilidad tipo II. Las manifestaciones de COVID-19 son similares tanto a la Linfohistiocitosis Hemofagocítica secundaria (HLHs) y al Síndrome de Activación de Macrófagos (SAM), como a la reacción de hipersensibilidad tipo II asociada con la EK.

El síndrome de tormenta de citocinas de COVID-19 se tipifica por una pérdida de la

retroalimentación negativa del sistema inmune que resulta en un sistema de estimulación que aumenta de forma exponencial la sobreproducción de citocinas inflamatorias. Mientras que probablemente existen varias vías de inicio de la tormenta de citocinas, la estimulación mediada por células T está bien documentada.⁸⁶

En una publicación en la que se estudió el genoma de pacientes con MIS-C, en comparación con casos pediátricos de COVID-19 y controles sanos, reveló la etiología molecular parcialmente compartida con la EK, pero no con otras afecciones inflamatorias pediátricas. En la expresión del transcriptoma de los pacientes tampoco encontraron superposición entre las enfermedades autoinmunes clásicas y la respuesta inmune a la infección por SARS-CoV-2. La evidencia convergió en la regulación a la baja de las células T CD8 + agotadas y las células asesinas naturales (NK) CD56dimCD57+, con TBX21, TGFRB3 y otros 7 genes como genes impulsores claves de MIS-C. Estos hallazgos sugieren una desregulación en la respuesta de los linfocitos T citotóxicos a la infección por SARS-CoV-2 en MIS-C.⁸⁷

La similitud entre el síndrome de choque tóxico y MIS-C llevó a unos autores a la hipótesis de que el SARS-CoV-2 puede poseer fragmentos antigenicos que inducen la cascada inflamatoria y puede contribuir a la hiperinflamación y tormenta de citocinas observada en pacientes con COVID-19 grave. Entonces surgió la duda de si la proteína espiga (S) de SARS-CoV-2 posee fragmentos superantigenicos que pudieran provocar reacciones tras unirse a proteínas de la respuesta inmune adaptativa citotóxica, con estructura y secuencia homóloga a la de la enterotoxina B estafilocócica.⁸⁸⁻⁹⁰

Usando un modelo computacional se demostró que un inserto polibásico presente en la proteína S de SARS-CoV-2, que está ausente en la glicoproteína S de otros SARS-CoVs, regula la unión no específica pero con alta afinidad al TCR, y

que interactúa de forma estrecha con las regiones de determinación de complementariedad de los dominios variables de las cadenas α y β , estos superantígenos inducen una firma inflamatoria mediada por citocinas, similar a la que predice la gravedad y mortalidad en COVID-19, incluyendo IL-6, TNF- α , IL-8 e IL-1 β .^{88,89}

Con respecto a la presencia de un superantígeno, se identificó que aproximadamente el 30% de la secuencia de la proteína S1 del SARS-CoV-2 es igual a un fragmento de la enterotoxina B del *Staphylococcus aureus* (Ver Imagen 1A) y niveles elevados de este fragmento se ha encontrado en el plasma de pacientes con MIS-C.⁹¹ En este mismo sentido, se ha reportado recientemente la expansión policlonal de un subgrupo de células T que expresan el receptor V β 21.3, receptor de células T de la cadena β en la región variable tanto de células CD4 y CD 8, en una proporción importante de pacientes con MIS-C, y en ninguno de los pacientes con síndrome de choque tóxico, enfermedad de Kawasaki (EK) o en pacientes con COVID-19 agudo.^{83,91}

También se ha reportado que los pacientes que desarrollan una forma grave de la enfermedad generan anticuerpos IgG específicos para la proteína Spike (S) pero no contra la nucleocápside (N), y además tienen actividad neutralizante reducida.⁹²

Recientemente se realizó un estudio en Alemania⁹³ en el que compararon tres diferentes períodos durante la pandemia, el primero en donde la variante de SARS-CoV-2 más prevalente era la *Alpha* y que incluyó el periodo de la semana 11 a la 31 del 2021, el segundo periodo con la variante *Delta* como la más común durante las semanas 32 del 2021 y hasta la 4 de 2022 y el tercer y último periodo, de la semana 5 a la 16 de 2022, con la variante *Omicron*; observaron que en todos los menores de 18 años (n=13, 863,259) hubo 5, 224,183 infecciones por SARS-CoV-2 y 531 eventos

de MIS-C, para una razón de tasas de 1.02 [IC 95% 0.93 a 1.10] por 10,000 niños en todos los periodos, pero ésta cambia radicalmente si se calcula por las variantes predominantes. Así, cuando predominaba la variante *Alpha*, la tasa de riesgo por 10,000 niños era de 6.19 [5.17 a 7.20], cuando predominaba *Delta*, el riesgo era de 1.68 [1.49 a 1.87] y finalmente, cuando *Omicron* prevalecía, el riesgo era de 0.30 [0.24 a 0.36], una reducción del 86% en el riesgo de desarrollar MIS-C. En otro estudio realizado en el sureste de Inglaterra,⁹⁴ se observó una tendencia similar, en este estudio tomando como denominador los casos confirmados de infección por SARS-CoV-2, compararon las razones de tasas con las variantes *Alpha* (como comparador) y las demás variantes, observando una tasa 56% menor 0.34 [IC 95% 0.23 a 0.50] durante la oleada de *Delta*, antes de la vacunación, 66% menor 0.44 [0.28 a 0.69] durante la etapa postvacunación, también durante la oleada de *Delta*, y 95% menor 0.05 [0.02 a 0.10] durante la oleada de *Omicron*. Estos dos estudios, junto con el de Holm,⁹⁵ muestran disminución en las tasas de MIS-C de las variantes *Delta* y *Omicron* con respecto a la variante *Alpha*, incluso tomando en cuenta los períodos en donde estaba disponible la vacunación, la conclusión a la que llegan independientemente, es que el desarrollo de MIS-C pareciera estar relacionado sobre todo con el tipo de variante de SARS-CoV-2.

El por qué algunos pacientes desarrollan enfermedad hiperinflamatoria en el contexto de infección por SARS-CoV-2 no ha terminado de esclarecerse, las evidencias con respecto al papel de un superantígeno parecen ser contundentes; afortunadamente MIS-C continúa presentándose de forma infrecuente y responde a tratamiento antiinflamatorio en la mayoría de casos.

CONCLUSIÓN

El síndrome multisistémico inflamatorio pediátrico es una entidad emergente que se observa

principalmente en niños escolares y que se caracteriza por la presencia de fiebre, alteraciones gastrointestinales y cardíacas, como miocarditis, choque con frecuencia y coagulopatía; en el laboratorio, linfopenia, elevación de ferritina, procalcitonina, PCR y dímero D, también son característicos. A pesar de la gravedad de los cuadros la mortalidad se reporta menor al 2%. La EK, el síndrome de choque tóxico por EK y el MIS-C, comparten algunas manifestaciones clínicas y algunos mecanismos fisiopatológicos, pero si pertenecen al mismo espectro o son entidades diferentes aún está por dilucidarse; pareciera, sin embargo, haber indicios que indican que son entidades diferentes.

Agradecimientos

Los autores agradecemos la colaboración en la realización de la figura 1-A: May Toledo Salinas.

REFERENCIAS

1. Riphagen S, Gomez X, González-Martínez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet* 2020; 395: 1607-8. DOI:10.1016/S0140-6736(20)31094-1.
2. 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: 1771-78. DOI:10.1016/S0140-6736(20)31103-X.
3. Pain C, Felsenstein S, Cleary G, Mayell S, Conrad K, Harave S, et al. Novel paediatric presentation of COVID-19 with ARDS and cytokine storm syndrome without respiratory symptoms. *Lancet* 2020; 2: e376-e379. DOI: 10.1016/S2665-9913(20)30137-5.
4. White M, Tiesman B, Handforth J, Kenny J. Paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS): The Evelina Experience. *Arch Dis Child* 2020; 105: 1025-27. DOI: 10.1136/archdischild-2020-319554.
5. Royal College of Paediatrics and Child Health. Guidance: paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19. <https://www.rcpch.ac.uk/resources/guidance-paediatric-multisystem-inflammatory-syndrome-temporally-associated-COVID->.
6. World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/>
- multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-COVID-19. 2020.
7. Information for Healthcare Providers about Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). <https://www.cdc.gov/mis-c/hcp/>.
8. Riphagen S. Understanding COVID and the associated post-infectious hyper-inflammatory state (PIMS-TS) in children. *Med Hypotheses* 2020; 144: 110029. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.110029.
9. Lee PY, Day-Lewis M, Henderson LA, Friedman KG, Lo J, Roberts JE, et al. Distinct clinical and immunological features of SARS-CoV-2-induced multisystem inflammatory syndrome in children. *J Clin Invest* 2020; 130: 5942-50. DOI: /10.1172/JCI141113.
10. Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, Rosenthal EM, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State. *N Engl J Med* 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2021756.
11. Lee EH, Kepler KL, Geevarughese A, Paneth-Pollak R, Dorsenville MS, Ngai S, et al. Race/Ethnicity Among Children With COVID-19-Associated Multisystem Inflammatory Syndrome. *JAMA Netw O* 2020; 3: e2030280. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.30280.
12. Godfred-Cato S, Bryant B, Leung J, Oster M, Conklin L, Abrams J. COVID-19-Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children — United States, March–July 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69: 1074-80. DOI: 10.15585/mmwr.mm6932e2.
13. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kaforou M, et al. Clinical Characteristics of 58 Children with a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated with SARS-CoV-2. *JAMA* 2020; 259-69. DOI: 10.1001/jama.2020.10369.
14. Antúnez-Montes OY, Escamilla MI, Figueroa-Uribe AF, Arteaga-Menchaca E, et al. COVID-19 and Multisystem Inflammatory Syndrome in Latin American Children. *Pediatr Infect Dis J* 2021; 40: e1-e6. DOI: 10.1097/INF.0000000000002949.
15. Payne AB, Gilani Z, Godfred-Cato S, Belay ED, Feldstein LR, Patel MM, et al. Incidence of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Among US Persons Infected With SARS-CoV-2. *JAMA Netw open* 2021; 4: e2116420.
16. Swann O V, Holden KA, Turtle L, Pollock L, Fairfield CJ, et al. Clinical characteristics of children and young people admitted to hospital with COVID-19 in United Kingdom: Prospective multicentre observational cohort study. *BMJ* 2020; 370: m3249. DOI:10.1136/bmj.m3249.
17. Torres JP, Izquierdo G, Acuña M, Pavez D, Reyes F. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C): Report of the clinical and epidemiological characteristics of cases in Santiago de Chile during the SARS-CoV-2 pandemic. *Int J Infect Dis* 2020; 100: 75-81. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.08.06.
18. Lima-Setta F, Magalhães-Barbosa MC de, Rodrigues-Santos G, Figueiredo EA das N, Jacques M de L, Zeitel R de S, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) during SARS-CoV-2 pandemic in Brazil: a multicenter,

- prospective cohort study. *J Pediatr* 2020. DOI: 10.1016/j.jpeds.2020.10.008.
19. Aronoff SC, Hall A, Del Vecchio MT. The Natural History of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2–Related Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: A Systematic Review. *J Pediatr Infect Dis Soc* 2020. DOI: 10.1093/jpids/piaa112/5905175.
20. Radia T, Williams N, Agrawal P, Harman K, Weale J, Cook J. Multi-system inflammatory syndrome in children & adolescents (MIS-C): A systematic review of clinical features and presentation. *Paediatr Respir Rev* 2020. DOI: 10.1016/j.prrv.2020.08.001.
21. Ahmed M, Advani S, Moreira A, Zoretic S, Martinez J, Chorath K, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review. *EClinicalMedicine* 2020; 26: 100527. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100527.
22. Kaushik A, Gupta S, Sood M, Sharma S, Verma S. A systematic review of multisystem inflammatory syndrome in children associated with SARS-CoV-2 infection. *Pediatr Infect Dis J* 2020; 39: e340-e346. DOI: 10.1097/INF.0000000000002888.
23. Panigrahy N, Pollicarpio J, Ramanathan R. Multisystem inflammatory syndrome in children and SARS-CoV-2: A scoping review. *J Pediatr Rehabil Med* 2020; 13: 301-16. DOI: 10.3233/PRM-200794.
24. Miller J, Cantor A, Zachariah P, Ahn D, Martinez M, Margolis KG. Gastrointestinal Symptoms as a Major Presentation Component of a Novel Multisystem Inflammatory Syndrome in Children That Is Related to Coronavirus Disease 2019: A Single Center Experience of 44 Cases. *Gastroenterology* 2020; 159: 1571-74. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.05.079.
25. Stevens JP, Brownell JN, Freeman AJ, Bashaw H. COVID-19-associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Presenting as Acute Pancreatitis. *JPGN* 2020; 71: 669-671. DOI: 10.1097/MPG.0000000000002860.
26. Cantor A, Miller J, Zachariah P, DaSilva B, Margolis K, Martinez M. Acute Hepatitis Is a Prominent Presentation of the Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: A Single-Center Report. *Hepatology* 2020; 72: 1522-27. DOI: 10.1002/HEP.31526.
27. Dionne A, Mah DY, Son MBF, Lee PY, Henderson L, Baker AL, et al. Atrioventricular Block in Children with Multisystem Inflammatory Syndrome. *Pediatrics* 2020; 146: e202009704. DOI: 10.1542/peds.2020-009704.
28. Clark BC, Sanchez-de-Toledo J, Bautista-Rodriguez C, Choueiter N, Lara D, Kang H, et al. Cardiac Abnormalities Seen in Pediatric Patients During the SARS-CoV2 Pandemic: An International Experience. *J Am Hear Assoc* 2020; 9: e018007. DOI: 10.1161/jaha.120.018007.
29. Belhadjer Z, Méot M, Bajolle F, Khraiche D, Legendre A, Abakka S, et al. Acute Heart Failure in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in the Context of Global SARS-CoV-2 Pandemic. *Circulation* 2020; 142: 429-36. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048360.
30. Minocha PK, Phoon CKL, Verma S, Singh RK. Cardiac Findings in Pediatric Patients With Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With COVID-19. *Clin Pediatr* 2020; DOI: 10.1177/0009922820961771.
31. Alsaid T, Tremoulet AH, Burns JC, Saidi A, Dionne A, Lang SM, et al. Review of Cardiac Involvement in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Circulation* 2020. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049836.
32. Ramcharan T, Nolan O, Lai CY, Prabhu N, Krishnamurthy R, Richter AG, et al. Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome: Temporally Associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS): Cardiac Features, Management and Short-Term Outcomes at a UK Tertiary Paediatric Hospital. *Pediatr Cardiol* 2020; 41: 1391-401. DOI: 10.1007/s00246-020-02391-2.
33. Sperotto F, Friedman KG, Son MBF, VanderPluym CJ, Newburger JW, Dionne A. Cardiac manifestations in SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children: a comprehensive review and proposed clinical approach. *Eur J Pediatr* 2020; DOI: 10.1007/s00431-020-03766-6.
34. Valverde I, Singh Y, Sanchez-de-Toledo J, Theocharis P, Chikermane A, Di Filippo S, et al. Acute Cardiovascular Manifestations in 286 Children with Multisystem Inflammatory Syndrome Associated with COVID-19 Infection in Europe. *Circulation* 2020; DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050065.
35. Rodriguez-Gonzalez M, Castellano-Martinez A, Cascales-Poyatos HM, Perez-Reviriego AA. Cardiovascular impact of COVID-19 with a focus on children: A systematic review. *World J Clin Cases* 2020; 8: 5250-83. DOI: 10.12998/wjcc.v8.i21.5250.
36. Regan W, O'Byrne L, Stewart K, Miller O, Pushparajah K. Electrocardiographic changes in children with multisystem inflammation associated with COVID-19. *J Pediatr* 2020; DOI: 10.1016/j.jpeds.2020.12.033.
37. Caro-Patón G de L, de Azagra-Garde AM, García-Salido A, Cabrero-Hernández M, Tamariz A, Nieto-Moro M. Shock and Myocardial Injury in Children With Multisystem Inflammatory Syndrome Associated With SARS-CoV-2 Infection: What We Know. Case Series and Review of the Literature. *J Intensive Care Med* 2020; DOI: 10.1177/0885066620969350.
38. Matsubara D, Kauffman H, Wang Y, Calderon-Anyosa R, Nadaraj S, Elias M, et al. Echocardiographic Findings in Pediatric Multisystem Inflammatory Syndrome Associated With COVID-19 in the United States. *JACC* 2020; 76: 1947-61. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.08.056.
39. Young TK, Shaw KS, Shah JK, Noor A, Alperin RA, Ratner AJ, et al. Mucocutaneous Manifestations of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Dermatol* 2020; 10016: e204779. DOI: 10.1001/jamadermatol.2020.4779.
40. Lad SS, Kait SP, Suryawanshi PB, Mujawar J, Lad P, Khetre R, et al. Neurological Manifestations in Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated with

- SARS-CoV-2 (PIMS-TS). Indian J Pediatr 2020. DOI: 10.1007/s12098-020-03530-6.
41. De Paulis M, Oliveira DBL, Vieira RP, Pinto IC, MacHado RRG, Cavalcanti MP, et al. Multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 with neurologic manifestations in a child: A brief report. Pediatr Infect Dis J 2020; 39: e321-e324. DOI: 10.1097/INF.0000000000002834.
 42. Verkuil LD, Liu GT, Brahma VL, Avery RA. Pseudotumor cerebri syndrome associated with MIS-C: a case report. Lancet 2020; 396: DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31725-6.
 43. Feng Z, Bao Y, Yang Y, Zheng Y, Shen K. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2-Induced Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. Pediatr Invest 2020; 4: 257-62. DOI: 10.1002/ped4.12225.
 44. Lee M, Hilado M, Sotelo S, Opas LM, Im DD. Acute Kidney Injury in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C): a Case Report. SN Compr Clin Med 2020. DOI: 10.1007/s42399-020-00647-9.
 45. McCulloch M, Abugrain K, Mosalakatane T, Coetzee A, Webb K, Scott C. Peritoneal dialysis for treatment of acute kidney injury in a case of paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2. Perit Dial Int 2020; 40: 515-517. DOI: 10.1177/0896860820953716.
 46. 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; 72: 1791-805.
 47. Hennon T, Penque M, Abdul-Aziz R, Alibrahim O, McGreevy M, Prout A. COVID-19 associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) guidelines; a Western New York approach. Prog Pediatr Cardiol 2020. DOI: 10.1016/j.ppedcard.2020.101232.
 48. Nijman RG, De Guchtenaere A, Koletzko B, Ross Russell R, Copley S, Titomanlio L, et al. Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome: Statement by the Pediatric Section of the European Society for Emergency Medicine and European Academy of Pediatrics. Front Pediatr 2020; 8. DOI: 10.3389/fped.2020.00490.
 49. Perez-Toledo M, Faustini S, Jossi S, Shields A, Kanthimathinathan HK, Allen J, et al. Serology confirms SARS-CoV-2 infection in PCR-negative children presenting with Paediatric Inflammatory Multi-System Syndrome. medRxiv [Preprint]. 2020. DOI: 10.1101/2020.06.05.20123117.
 50. Henderson L, Canna S, Friedman K, Gorelik M, Lapidus S, Bassiri H, et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Pediatric Patients with Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in COVID-19. Version 2. Arthritis Rheumatol. 2020. DOI: 10.1002/art.41616.
 51. Abrams J, Godfred-Cato S, Oster M, Chow E, Koumans E, Bryant B, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2: A Systematic Review. J Pediatr 2020; 226: 45-54. DOI: 10.1016/j.jpeds.2020.08.003.
 52. Blondiaux E, Parisot P, Redheuil A, Tzaroukian L, Levy Y, Sileo C. Cardiac MRI of Children with Multisystem Inflammatory Syndrome (MIS-C) Associated with COVID-19: Case Series. Radiology 2020; 297: E283-E288. DOI: 10.1148/radiol.2020202288.
 53. Gkoutzourelas A, Bogdanos D, Sakkas L. Kawasaki Disease and COVID-19. Mediterr J Rheumatol 2020; 31: 268-74. DOI: 10.31138/mjr.31.3.268.
 54. Singh-Grewal D, Lucas R, Macartney K, Cheng A, Wood N, Ostring G. Update on the COVID-19-associated inflammatory syndrome in children and adolescents; paediatric inflammatory multisystem syndrome-temporally associated with SARS-CoV-2. J Pediatr Child Heal 2020; 56: 1173-77. DOI: 10.1111/jpc.15049.
 55. McCrindle B, Manlhiot C. SARS-CoV-2-Related Inflammatory Multisystem Syndrome in Children Different or Shared Etiology and Pathophysiology as Kawasaki Disease? JAMA 2020; 324. DOI: 10.1001/jama.2020.10370.
 56. Lami F, Scalabrin I, Lucaccioni L, Iughetti L. The “perfect” storm: Current evidence on pediatric inflammatory multisystem disease during sars-cov-2 pandemic. Acta Biomed 2020; 91: e2020034. DOI: 10.23750/abm.v91i3.10360.
 57. Loke Y, Berul C, Harahsheh A. Multisystem inflammatory syndrome in children: Is there a linkage to Kawasaki disease? Trends Cardiovasc Med 2020; 30: 389-96. DOI: 10.1016/j.tcm.2020.07.004.
 58. Soma V, Shust G, Ratner A. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. Curr Opin Pediatr 2021; 32. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000974.
 59. Santos BS Dos, Santos FS Dos, Ribeiro ER. Clinical-Epidemiological Relation Between Sars-Cov-2 and Kawasaki Disease: an Integrative Literature. Rev Paul Pediatr 2021; 39: e2020217. DOI: 10.1590/1984-0462/2021/39/2020217.
 60. Berardicurti O, Conforti A, Ruscitti P, Cipriani P, Giacomelli R. The wide spectrum of Kawasaki-like disease associated with SARS-CoV-2 infection. Expert Rev Clin Immunol 2020. DOI: 10.1080/1744666X.2021.1847643.
 61. Pouletty M, Borocco C, Ouldali N, Caseris M, Basmaci R, Lachaume N, et al. Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 mimicking Kawasaki disease (Kawa-COVID-19): A multicentre cohort. Ann Rheum Dis 2020; 79: 999-1006. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-218110.
 62. Sethuraman U, Kannikeswaran N, Ang J, Singer A. Multisystem inflammatory syndrome in children associated with novel coronavirus SARS-CoV-2: Presentations to a pediatric emergency department in Michigan. Am J Emerg Med 2021; 39: 164-7. DOI: 10.1016/j.ajem.2020.10.035.
 63. Saez-de-Ocariz M, Gámez-González L, Rivas-Larrauri F. Kawasaki disease mimickers. Pediatr Int 2021. DOI: 10.1111/ped.14561.
 64. Tam H, El Tal T, Go E, Yeung RSM. Pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with CO-

- VID-19: A spectrum of diseases with many names. *CMAJ* 2020; 192: E1093-E1096. DOI: 10.1503/cmaj.201600.
65. Corwin DJ, Sartori LF, Chiotics K, Odom John AR, Cohn K, Bassiri H, et al. Distinguishing multisystem inflammatory syndrome in children from kawasaki disease and benign inflammatory illnesses in the SARS-CoV-2 pandemic. *Pediatr Emer Care* 2020; 36: 554-58. DOI: 10.1097/PEC.0000000000002248.
66. Koné-Paut I, Cimaz R. Is it Kawasaki shock syndrome, Kawasaki-like disease or pediatric inflammatory multisystem disease? The importance of semantic in the era of COVID-19 pandemic. *RMD Open* 2020; 6: e001333. DOI:10.1136/rmdopen-2020-001333.
67. Schroeder AR, Wilson KM, Ralston SL. COVID-19 and Kawasaki Disease: Finding the Signal in the Noise. *Hosp Pediatr*. 2020;DOI: 10.1542/hpeds.2020-000356.
68. Kabeerdoss J, Pilania RK, Karkhele R, Kumar TS, Danda D, Singh S. Severe COVID-19, multisystem inflammatory syndrome in children, and Kawasaki disease: immunological mechanisms, clinical manifestations and management. *Rheumatol Int* 2020. DOI: 10.1007/s00296-020-04749-4.
69. Tsabouri S, Makis A, Kosmeri C, Siomou E. Risk Factors for Severity in Children with Coronavirus Disease 2019 A Comprehensive Literature Review. *Pediatr Clin N Am* 2021; 68: 321-38. DOI:10.1016/j.pcl.2020.07.014.
70. Pereira M, Litvinov N, Farhat S, Eisencraft A, Gibelli M, Carvalho W. Severe clinical spectrum with high mortality in pediatric patients with COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome. *Clinics* 2020; 75: e2209. DOI: 10.6061/clinics/2020/e2209.
71. Fernandes D, Oliviera C, Guerguis S, Eisenberg R, Choi J, Kim M. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Clinical Syndromes and Predictors of Disease Severity in Hospitalized Children and Youth. *J Pediatr* 2020. DOI. 10.1016/j.jpeds.2020.11.016.
72. Rothen HA, Byrareddy SN. The potential threat of multisystem inflammatory syndrome in children during the COVID-19 pandemic. *Pediatr Allergy Immunol* 2020; 1-6. DOI: 10.1111/pai.13361.
73. Felsenstein S, Hedrich C. SARS-CoV-2 infections in children and young people. *Clin Immunol* 2020; 220. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108588.
74. Galipeau Y, Greig M, Liu G, Driedger M, Langlois M-A. Humoral Responses and Serological Assays in SARS-CoV-2 Infections. *Front Immunol* 2020; 11: 610688. DOI: 10.3389/fimmu.2020.610688.
75. Vojdani A, Kharrazian D. Potential antigenic cross-reactivity between SARS-CoV-2 and human tissue with a possible link to an increase in autoimmune diseases. Editorial. *Clin Immunol* 2020; 217: 108480. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108480.
76. Saratannan N, Dik W, Chatchatee P, van Hagen P. COVID-19 in children: Heterogeneity within the disease and hypothetical pathogenesis. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2020; 38: 170-77. DOI: 10.12932/AP-170720-920.
77. Taefehshokr N, Taefehshokr S, Heit B. Mechanisms of dysregulated humoral and cellular immunity by SARS-CoV-2. *Pathogens* 2020; 9: 1027. DOI: 10.3390/pathogens9121027.
78. Wan Y, Shang J, Sun S, Tai W, Chen J, Geng Q, et al. Molecular Mechanism for Antibody-Dependent Enhancement of Coronavirus Entry. *J Virol* 2020; 94: e02015-19. DOI:10.1128/JVI.02015-19.
79. Merad M, Martin JC. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nat Rev Immunol* 2020; 20: 355-62. DOI: 10.1038/s41577-020-0331-4.
80. Feng Z, Diao B, Wang R, Wang G, Wang C, Tan Y, et al. The Novel Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Directly Decimates Human Spleens and Lymph Nodes. *medRxiv [Preprint]*. 2020. DOI: 10.1101/2020.03.27.20045427.
81. Gruber C, Patel R, Trachman R, Lepow L, Amanat F, Kramer F. Mapping Systemic Inflammation and Antibody Responses in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). *medRxiv [Preprint]*. 2020. DOI: 10.1101/2020.07.04.20142752.
82. Rowley A. Understanding SARS-CoV-2-related multisystem inflammatory syndrome in children. *Nat Rev Immunol* 2020; 20: 453-54. DOI: 10.1038/s41577-020-0367-5.
83. Moreews M, Le Gouge K, Khaldi-Plassart S, Pescarmona R, Mathieu A, Malcus C. Polyclonal expansion of TCR Vbeta 21.3+ CD4+ and CD8+ T cells is a hallmark of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children.pdf. *Sci Immunol* 2021. DOI: 10.1126/sciimmunol.abh.
84. Roe K. A viral infection explanation for Kawasaki disease in general and for COVID related Kawasaki disease symptoms. *Inflammopharmacology* 2020. DOI: 10.1007/s10787-020-00739-x.
85. Consiglio C, Cotugno N, Sardh F, Pou C, Amodio D, Rodriguez L, et al. The Immunology of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children with COVID-19. *Cell* 2020; 183: 968-81. DOI: 10.1016/j.cell.2020.09.016.
86. Icenogle T. COVID-19: Infection or Autoimmunity. *Front Immunol* 2020; 11. DOI: 10.3389/fimmu.2020.02055.
87. Beckmann N, Comella P, Cheng E, Lepow L, Beckmann A, Mouskas K, et al. Cytotoxic lymphocytes are dysregulated in multisystem inflammatory syndrome in children. *medRxiv [Preprint]*. 2020. DOI: 10.1101/2020.08.29.20182899.
88. Cheng M, Zhang S, Porritt R, Ardit M, Bahar I. An insertion unique to SARS-CoV-2 exhibits superantigenic character strengthened by recent mutations. *bioRxiv [preprint]*. 2020. DOI: 10.1101/2020-05.21.109272.
89. Cheng M, Zhang S, Porritt R, Rivas M, Paschold L, Willscher E, et al. Superantigenic character of an insert unique to SARS-CoV-2 spike supported by skewed TCR repertoire in patients with hyperinflammation. *PNAS* 2020; 117. DOI: 10.1073/pnas.2010722117.
90. Rowley A, Shulman S, Ardit M. Immune pathogenesis of COVID-19-related multisystem inflammatory syndrome in children. *J Clin Invest* 2020; 130: 5619-21. DOI: 10.1172/JCI143840.

91. Noval Rivas M, Porritt R, Cheng M, Bahar I, Ardit M. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children and Long COVID: The SARS-CoV-2 Viral Superantigen Hypothesis. *Front Immunol* 2022; 13. DOI: 10.3389/fimmu.2022.941009.
92. Weisberg SP, Connors T, Zhu Y, Baldwin M, Lin W-H, Wont-akal S, et al. Antibody responses to SARS-CoV2 are distinct in children with MIS-C compared to adults with COVID-19. *medRxiv* 2020. DOI: 10.1101/2020.07.12.20151068.
93. Sorg AL, Schönenfeld V, Siedler A, Hufnagel M, Doenhardt M, Difflot N, et al. SARS-CoV-2 variants and the risk of pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 among children in Germany. *Infection* 2022. DOI: 10.1007/s15010-022-01908-6.
94. Cohen J, Carter M, Cheung C, Ladhami S. Lower Risk of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children With the Delta and Omicron Variants of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *Clin Infect Dis* 2022; 2. DOI: 10.1093/cid/ciac553.
95. Holm M, Espenhain L, Glenthøj J, Samsø Schmidt L, Brit Nordly S, Hartling U. Risk and Phenotype of Multisystem Inflammatory Syndrome in Vaccinated and Unvaccinated Danish Children Before and During the OmicronWave. *JAMA Ped* 2022; 176: 287.e1-287.e3.