

Enfermedad de Kawasaki y Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico por SARS-COV-2: Reporte de un caso

Kawasaki disease and pediatric multi-system inflammatory syndrome by SARS-COV-2: A case report

Claudia Santamaría-Arza¹
Ana María González-Ortiz²
Ulises Reyes-Gómez³
Katy Lizeth Reyes-Hernández³
Édgar Samuel Aguilar-Figueroa³
Nancy Carmencita Alonso-Pérez³
Armando Quero-Hernández⁴

Javier Abel Baeza-Casillas³
Manuel Ulises Reyes-Hernández³
Alejandro Quero-Estrada⁴
Alejandro Miguel-Reyes³
Gerardo López-Cruz⁴
Ana Berenice Aguilar-Román³
Adolfo Pineda-Gordillo³

RESUMEN

El síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (PIMS-C), asociado a COVID-19, es un entidad que representa 2.1% de los casos en niños. Se requieren 6 criterios para su diagnóstico. Se expone el caso clínico de paciente femenino de 16 años, presentó cefalea frontal, opresiva, 6/10 y fotofobia, tos seca, 4-5 picos febriles al día con una temperatura máxima de 39.7°. Se agrega ataque al estado general, tos disneizante, cianosis, saturación 84% y al esfuerzo menor 74%, náusea, vómito 3-4 en 24 horas, hipotermia, diagnóstico de neumonía atípica, panel respiratorio Film array negativo, incluyendo SARS-CoV-2. TAC tórax mostró infiltrados pulmonares bibasales asociados con atelectasias. subsegmentarias y discreto “vidrio despulido” con broncograma aéreo, derrame pericárdico y pleural. Resonancia magnética cardiaca: pericarditis, derrame pericárdico, FEVI 63%, FEVD 50%, insuficiencia mitral y tricuspídea ligeras. Posteriormente, presentó hipotensión 64/55, sin adecuada respuesta cronotrópica, se administró una carga de solución Hartman a 20ml/kg y carga de albúmina. Por la afección neurológica, cardiaca, pulmonar, hepática y parámetros inflamatorios y hematológicos elevados, se integró el diagnóstico de Síndrome Inflamatorio multisistémico asociado a COVID 19; se indicó manejo farmacológico con el cual se dio mejoría clínica. Se presentó un caso clínico de PIMS, manifestado como un cuadro de enfermedad de Kawasaki-like completo, asociada con infección previa por SARS-CoV-2.

Palabras clave: PIMS, enfermedad de Kawasaki, SARS COV-2.

Fecha de recepción: 3 de septiembre 2021

Primera revisión: 8 de febrero 2022

Segunda revisión: 24 de marzo 2022

Fecha de aceptación: 25 abril 2022

1 Servicio de Pediatría, Médica Sur, México.

2 Hospital del Niño y la Mujer, Dr. Alberto López Hermosa, San Luis Potosí.

3 Unidad de Investigación en Pediatría, Instituto San Rafael, San Luis Potosí.

4 Facultad de Medicina, Universidad Autónoma Benito Juárez de Oaxaca (UABJO).

Responsable de correspondencia: Dra. Claudia Santamaría-Arza. Médica Sur. Tlalpan, Torre 1, consultorio 003, Puente de Piedra, No. 150, Toriello Guerra. CP14050. Correo electrónico: drasantamaria_cmc@yahoo.com

ABSTRACT

Pediatric multisystemic inflammatory syndrome (PIMS-C) associated with COVID-19 is an entity that represents 2.1% of cases in children. 6 criteria are required for its diagnosis. This clinical case presents 16-year-old female, starts with a frontal, oppressive headache, intensity 6/10 and photophobia; dry cough, 4-5 fever peaks a day with a maximum temperature of 39.7 degrees. Attack on general condition, breathless cough, cyanosis, saturation 84% and minor effort 74%, nausea, vomiting 3-4 in 24 hours, hypothermia integrating diagnosis of atypical pneumonia is added. The Film array respiratory panel is reported negative, including SARS-CoV-2. Chest CT showed bibasal pulmonary infiltrates associated with subsegmental atelectasis and discrete "ground glass" with air bronchogram, pericardial and pleural effusion. Cardiac magnetic resonance imaging shows pericarditis, mild pericardial effusion, LVEF 63%, FEVD 50%, mild mitral and tricuspid regurgitation. Presented hypotension 64/55, without adequate chronotropic response, so a load of Hartman solution and albumin. Due to neurological, cardiac, pulmonary, hepatic and elevated inflammatory and hematological parameters, the diagnosis of multisystemic inflammatory syndrome is integrated associated with COVID 19, with pharmacological treatment is set which improvement was seen clinic and decrease of inflammatory markers. The case presented below is a PIMS manifested as complete Kawasaki-like disease associated with SARS-CoV-2 infection.

Keywords: PIMS, Kawasaki disease, SARS COV-2.

INTRODUCCIÓN

A finales de 2019, se identificó un nuevo coronavirus como la causa de un grupo de casos de neumonía en Wuhan, una ciudad de la provincia china de Hubei.¹

En China, el 2.1% de los casos reportados era de pacientes pediátricos, es decir, menores de 19 años, y de estos casos, sólo 0.2% evolucionó a enfermedad severa o fatal.² Sin embargo, se han documentado casos similares en el mundo en donde los niños son gravemente afectados y presentan cuadros Kawasaki-like o síndrome de choque tóxico.

Desde abril del 2020, los servicios nacionales de salud del Reino Unido (UK) emitieron una alerta sobre la presentación incrementada de un síndrome inflamatorio multisistémico en niños (PIMS), algunos de los cuales cursaban con manifestaciones similares a la enfermedad de Kawasaki y al síndrome de choque tóxico, algunos con presentaciones severas que requirieron tratamiento en terapia intensiva, citando una posible relación con el nuevo coronavirus SARS-CoV-2 y la enfermedad Covid 19, el cual hasta la fecha tiene una incidencia estimada de 2/100,000 niños.³ La fisiopatología de este síndrome se desconoce, sin embargo, se ha descrito que es ocasionado por una respuesta inmunitaria exacerbada por el virus

SARS-CoV-2, provocando así una inflamación generalizada con afección de diversos órganos.

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), para establecer el diagnóstico de PIMS-C se deben cumplir los siguientes criterios: niños y adolescentes de 0-19 años de edad con fiebre igual o mayor a 3 días de duración, y dos de los siguientes datos:

- Conjuntivitis bilateral no supurativa o signos de inflamación mucocutánea (boca, manos o pies).
- Hipotensión arterial o choque.
- Hallazgos de disfunción miocárdica, pericárdica, valvular o anomalías coronarias (incluyendo hallazgos ecocardiográficos o aumento de troponina/NT-pro BNP).
- Evidencia de coagulopatía (por TP, TPT, elevación de dímero D).
- Manifestaciones gastrointestinales agudas (diarrea, vómitos o dolor abdominal).

Lo anterior acompañado de:

- Elevación de marcadores de inflamación como velocidad de eritrosedimentación (VSG), proteína C-reactiva (PCR), o procalcitonina.

- Ausencia de otra causa de inflamación como sepsis bacteriana, síndrome de choque tóxico estafilocócico o estreptocócico.
- Evidencia de COVID-19 (RT-PCR, prueba de antígeno o serología positiva), o contacto probable con pacientes con COVID-19.¹

Se han descrito dos presentaciones principales de PIMS, una de ellas es un cuadro kawasaki-like, ya sea completo o incompleto, la otra es una presentación no específica que incluye fiebre, choque y síntomas gastrointestinales, respiratorios o neurológicos.⁴ Las manifestaciones clínicas más frecuentes de PIMS son fiebre, síntomas gastrointestinales (dolor abdominal, vómito, diarrea) y conjuntivitis. También se puede encontrar eritema, datos neurológicos (cefalea, alteración del estado de alerta), taquipnea, dificultad respiratoria, mialgias, linfadenopatías, mucosas hiperémicas, choque, arritmias, disfunción miocárdica (demostrada por ecocardiograma o con elevación de troponinas y BNP), insuficiencia respiratoria que puede requerir ventilación invasiva, lesión renal aguda, serositis, hepatitis, hepatomegalia, encefalopatía o coma. En los datos de laboratorio podemos encontrar linfopenia, neutrofilia, anemia, trombocitopenia, elevación de marcadores inflamatorios y cardíacos, hipoalbuminemia y elevación de transaminasas e hipertrigliceridemia. En estudios de gabinete podemos encontrar ecocardiograma con función ventricular disminuida, aneurismas coronarios, insuficiencia mitral y derrame pericárdico. En la tomografía de tórax podemos encontrar derrames pleurales pequeños, consolidaciones y atelectasias.

La EK es una vasculitis sistémica, aguda y auto-limitada, que afecta principalmente a lactantes y niños pequeños. El diagnóstico se establece con la presencia de fiebre de 5 o más días de duración y la presencia de 4 o más de los 5 criterios clínicos ampliamente conocidos: conjuntivitis bilateral no purulenta, involucro de mucosas (labios fisurados, hiperemia faríngea, lengua en fresa), cambios en extremidades (eritema palmar o plantar,

edema en manos o pies, descamación periungueal), exantema polimorfo y linfadenopatía cervical.

El diagnóstico de Kawasaki incompleto (algunas veces referido como atípico), debe ser considerado cuando el niño presenta fiebre prolongada e inexplicable y menos de 4 criterios clínicos (2-3 criterios) con hallazgos compatibles por laboratorio o ecocardiográficos.

El caso que presentamos a continuación se trata de un PIMS manifestado como un cuadro de enfermedad de Kawasaki-like completo, asociado con infección previa por el SARS-CoV-2.⁴

CASO CLÍNICO

Paciente femenino de 16 años, residente de la Ciudad de México. Sin antecedentes familiares de importancia para el padecimiento actual. Como antecedentes patológicos de importancia se mencionó que es alérgica a la cefixima. Presentó infección leve por COVID-19 el 14 de noviembre del 2020, tratado con oseltamivir, loratadina con betametasona y paracetamol.

Inició su padecimiento el día 14 de enero del 2021 con cefalea frontal, opresiva, 6/10 y fotofobia. Al día siguiente presentó tos seca, 4-5 picos febriles al día con una temperatura máxima de 39.7 grados, por lo que acudió con médico externo, quien indicó tratamiento sintomático con: paracetamol, rimantadina y clorfenamina, así como oxolamina y guaifenesina con diclofenaco sin mejoría aparente. Se agregó ataque al estado general, tos disneizante, cianosis, saturación 84% y al esfuerzo menor 74%, náusea, vómito 3-4 en 24 horas, hipotermia, por consiguiente, se realizó radiografía simple de tórax, la cual se encontró sin alteraciones. Se integró el diagnóstico de neumonía atípica, de modo que se agregó oxigenoterapia a PPN 5 lpm, moxifloxacino, ondansetron, omeprazol, dexametasona, levodropropizina y paracetamol. Un día después, se realizó un panel respiratorio Film Array, cuyo reporte fue negativo, incluyendo SARS-CoV-2. Por continuar con sintomatología a pesar del tratamiento, ingresó al servicio de urgencias pediátricas del Hospital Médica Sur el día 20 de enero del 2021.

Exploración física a su llegada a urgencias con cianosis generalizada, deshidratación de mucosas, exantema macular fino generalizado, hiperemia conjuntival bilateral no supurativa, además de labios eritematosos y fisurados (figura 1), faringe con puntillero hiperémico sin exudado retrofaríngeo, campos pulmonares con hipoventilación bibasal discreta, precordio normodinámico sin ruidos agregados, abdomen, blando, depresible, no doloroso a la palpación, sin masas o visceromegalias, peristalsis presente.



Figura 1. Labios eritematosos y fisurados.

A su ingreso con los siguientes signos vitales: FC: 107 lpm, FR: 24 rpm, TA: 90/60, temperatura: 36, saturación: 80%, por lo tanto, se inició carga de solución salina a 20 ml/kg, mascarilla con oxígeno a 7 litros por minuto. Se le tomaron estudios de laboratorio en donde destacó la presencia de leucocitosis, linfopenia, trombocitopenia, hiperkalemia, TP prolongado, reactantes de fase aguda y marcadores cardiacos elevados (troponina I y pro BNP), hipoalbuminemia, transaminasas elevadas, dímero D elevado, hipertrigliceridemia (cuadro único).

Adicionalmente, se realizó hemocultivo y urocultivo, los cuales se reportaron negativos. Se solicitó TAC tórax, en donde se observaron infiltrados pulmonares bibasales asociados con atelectasias. subsegmentarias y discreto “vidrio despulido” con broncograma aéreo, derrame pericárdico y pleural (figura 2). Una resonancia magnética cardiaca documentó pericarditis, derrame pericárdico ligero, FEVI 63%, FEVD 50%, insuficiencia mitral y tricuspídea ligeras (figura 3). Dos días después

de su ingreso presentó hipotensión 64/55, por lo que se administró una carga de solución Hartmann a 20ml/kg y, posteriormente, una carga de albúmina.

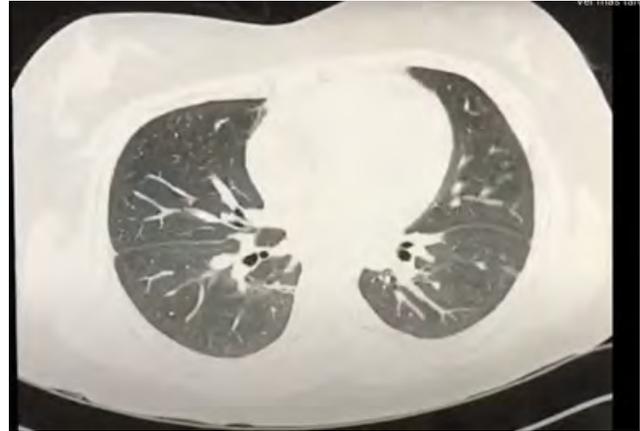


Figura 2. TAC tórax en donde se observan Infiltrados pulmonares bibasales, asociados con atelectasias, subsegmentarias y “vidrio despulido” con broncograma aéreo.

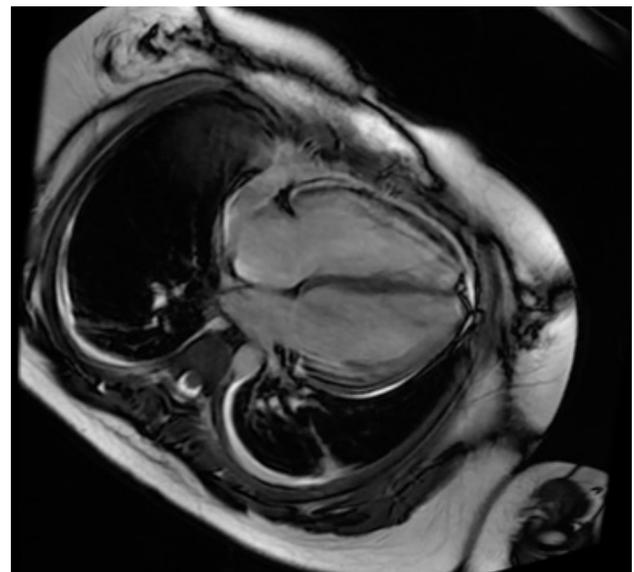


Figura 3. Resonancia magnética cardiaca: imagen en 4 cámaras en donde se visualiza hiperrefringencia en pericardio y derrame pericárdico laminar leve.

Debido a la afección neurológica (cefalea intensa persistente), cardiaca (derrame pericárdico) pulmonar (neumonía) hepática (transaminasemia, hipoalbuminemia) y parámetros inflamatorios y hematológicos elevados (PCR, VSG, dímero D, plaquetopenia) se integró el diagnóstico de síndrome inflamatorio multisistémico

asociado a COVID 19. Se ingresó a la UTIP en donde se colocó un catéter venoso central, se inició rehabilitación pulmonar con un dispositivo de presión positiva espiratoria oscilante y se indicó enoxaparina 1mg/kg/día, bolos de metilprednisolona, gammaglobulina 2gr/kg, ceftazolidona y furosemide 0.5 mg/kg/dosis cada 8 horas, con el cual se vio mejoría en la clínica y en los resultados de laboratorio, especialmente disminución de los marcadores inflamatorios. El día 29 de enero del mismo año egresó por mejoría clínica, con manejo ambulatorio y cita a la consulta externa de los servicios de infectología e inmunología pediátrica.

Se toman estudios de laboratorios generales:

Biometría hemática: Hb 13.1 gr/dL, Hto 40.1%, Leu 15,400 x mm³, Neu 14,000 (91%), Linf 600 (4%) Plaquetas 124,000 x mm³. Química sanguínea: Glucosa 127.2 mg/dL, BUN 17.4, creatinina 0.86, AU 3.23. Electrolitos séricos: Na 134 mEq/L, K 5.16, Cl 97.9, CO₂ 23.7, Ca S 8.14, Ca Corr 9.4, P 2.48, Mg 2.05. Pruebas de función hepática: PT 5.44, ALB 2.45, GLOB 3, BT 0.73, BD 0.37, BI 0.36, ALT 259, AST 178, FA 157, GGT 231, DHL 301, perfil de hierro: Fe 20.9, fijación 23%, Tiempos de coagulación: TP 12.5, INR 1.19, TTPa 27.9. Reactantes de fase aguda: VSG 44, PCR 165.86, PROCA 0.71. Perfil de lípidos: TGN 205, Col 118.

DISCUSIÓN

El factor más importante para el cuadro clínico presentado por nuestra paciente fue la infección por SARS-COV2 meses previos al inicio de la sintomatología. Nuestra paciente presentó la mayoría de los síntomas que se han descrito hasta este momento en diversos estudios de series de casos de PIMS, destacando la fiebre persistente, síntomas gastrointestinales y conjuntivitis bilateral, eritema, cefalea, taquipnea, dificultad respiratoria, mucosas hiperémicas, choque, disfunción miocárdica, insuficiencia respiratoria que requirió un dispositivo de presión positiva espiratoria oscilante, derrame pleural y pericárdico. En los datos de laboratorio se encontró linfopenia, neutrofilia, trombocitopenia, elevación

de marcadores inflamatorios (PCR, dímero D, fibrinógeno, procalcitonina elevada) y cardiacos (troponinas y BNP), hipoalbuminemia y elevación de transaminasas e hipertrigliceridemia. En el ecocardiograma se encontró la función ventricular disminuida, insuficiencia mitral y derrame pericárdico. En la tomografía de tórax se logró observar derrame pleural, consolidaciones y atelectasias.

La paciente se manejó con inmunoglobulina IV y metilprednisolona intravenosa en bolo, ya que el tratamiento propuesto en la mayor parte de literatura incluye la administración temprana de inmunoglobulina intravenosa a dosis de 2g/Kg y dosis bajas-moderadas de glucocorticoides como primera línea de tratamiento para los pacientes que requieren hospitalización.

Las dosis altas de glucocorticoides (10-30mg/kg/día), así como el uso de biológicos como el infliximab (anti-TNF alfa) y anakinra (anti-IL1) se reservan para aquellos casos que no respondan al tratamiento inicial.⁶

En guías internacionales se indica la anticoagulación y el uso de ácido acetil salicílico para aquellos pacientes con una fracción de eyección <35%, manteniendo estos medicamentos hasta que la FE sea superior a 35%. La indicación para anticoagular con enoxaparina 1mg/kg/día a nuestra paciente fue el dímero D superior a 6 veces su valor normal.

Posterior al tratamiento se consideró que la paciente cumplía con criterios para su alta hospitalaria, es decir, afebril durante 48 horas, sin necesidad de oxígeno durante 12-24 horas con saturación de 90-92% al aire ambiente, mejoría de las pruebas de imagen, disminución de los marcadores inflamatorios y tolerancia a la vía oral.^{5,6}

CONCLUSIÓN

El PIMS es una de las nuevas preocupaciones en materia de salud infantil, ya que uno de los aspectos que hacen complejo este síndrome es la presentación tan diversa del cuadro, la cual puede confundirse fácilmente con otras patologías. Para esto, es indispensable tomar en cuenta que si bien se pueden presentar el cuadro Kawasaki-like, la presentación puede ser totalmente inespecí-

fica. En muchas ocasiones existe presencia de síntomas respiratorios, vómito, dolor abdominal, malestar general, diarrea, cefalea o mialgias.

Es importante el correcto manejo de este síndrome, ya que podría implicar secuelas graves como disfunción cardíaca o lesión en los vasos sanguíneos arteriales. Por lo que resulta de suma importancia asistir a un servicio médico en cuanto se presenten los datos clínicos, principalmente, si hay antecedentes de infección previa por SARS-COV-2 o estuvieron en contacto con alguien infectado.

En los pacientes que ameritan hospitalización es indispensable el manejo interdisciplinario, que incluya especialistas en cuidados intensivos, infectología, reumatología, cardiología, ya que no debemos olvidar que estos pacientes pueden cursar tener un desenlace severo.

REFERENCIAS

1. World Health Organization. Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. [En línea]. [Acceso el 12 de febrero de 2020]. Disponible en: <http://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>
2. The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19)- China, 2020. *China CDC Weekly*. 2020; 2 (8): 113-122.
3. Deville GJ, Deunkyung S, Ouellette PC, MD. Coronavirus disease 2019 COVID-19: Clinical manifestations and diagnosis in children. *UptoDate*; 2020. [En línea]. Disponible en: https://www-uptodate-com.pbidi.unam.mx:2443/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-clinical-manifestations-and-diagnosis-in-children?search=covid%2019%20pediatrics&source=search_result&selected-Title=6~150&usage_type=default&display_rank=6
4. Xu S, Chen M, Weng J. COVID-19 and Kawasaki disease in children. *Pharmacol Res*. 2020; 159: 104951. doi: 10.1016/j.phrs.2020.104951. Epub 2020 May 25. PMID: 32464327; PMCID: PMC7247462
5. Harwood R, Allin B, Jones CE, Whittaker E, Ramnarayan P, Ramanan AV, et al. PIMS-TS National Consensus Management Study Group. A national consensus management pathway for paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS-TS): results of a national Delphi process. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021 Feb; 5(2): 133-141. doi: 10.1016/S2352-4642(20)30304-7. Epub 2020 Sep 18. Erratum in: *Lancet Child Adolesc Health*. 2021 Feb; 5(2): e5. PMID: 32956615; PMCID: PMC7500943
6. Asociación Española de Pediatría. Consenso nacional sobre diagnóstico, estabilización y tratamiento del Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico vinculado a SARS-CoV-2 (SIM-PedS). [En línea]. *Aeped.es*; 2021. [Citado 14 May 2021]. Disponible en: <https://www.aeped.es/sites/default/files/aep.sim-peds.v1.pdf>
7. Ouldali N, Pouletty M, Mariani P, Beyler C, Blachier A, Bonacorsi S, et al. Emergence of Kawasaki disease related to SARS-CoV-2 infection in an epicentre of the French COVID-19 epidemic: a time-series analysis. *The Lancet. Child Adolescent health*. 2020; 4(9): 662-8.
8. Frank C, Almeida T, Marques EA, de Sousa Monteiro Q, Feitoza, P, Borba M, et al. Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2 Infection in a Pediatric Patient. *J Trop Pediatr*. 2021 Jul 2;67(3)
9. De Sousa AK, Magalhães DA, Ferreira J, Barbosa A. SARS-CoV-2-mediated encephalitis: Role of AT2R receptors in the blood-brain barrier. *Medical Hypotheses*. 2020; 144: 110213.
10. Vázquez PL, De Lara-Huerta J, Reyes HK, Reyes GU (3)(4), Baeza-Casillas JA (4), Juárez-Campos

CE. Experiencia del Hospital Infantil Universitario de Torreón Coahuila en niños con infección por SARS-Cov-2 y síndromes clínicos asociados. Salud Jalisco. 2022. [En prensa].

11. Heald-Sargent T, Muller WJ, Zheng X, Rippe J, Patel AM, Kociolek L, et al. Age-Related Differences in Nasopharyngeal Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Levels in Patients With Mild to Moderate Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Pediatr.* 2020; 174: 902.
- 12 Naranjo AA, Farfán CA, García HJ, Arango SC, Saldarriaga RL. Síndrome inflamatorio multisistémico en niños con COVID-19. Una visión desde la reumatología. *Rev Colomb Reumatol.* 2020; 09: 500-18. doi: 10.1016/j.rcreu.2020.09.005
13. W Guan, Z Ni, Y Hu, W Liang, C Ou, J He, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 382(2020): 1708-20.