

Detección de SARS-CoV-2 en líquido cefalorraquídeo en un paciente pediátrico. Reporte de un caso

SARS-CoV-2 Detection in cerebrospinal fluid in a pediatric patient. Case report

Dra. Paloma Franco^a, Dra. Yanina Bellesi^a, Dra. Eliana Nocent^a, Dra. Agustina Strappa^a y Dra. María L. Galeano^a
Colaboradores: Dra. Agustina Sbruzzi^a y Dr. Mariano Ibarra^a

RESUMEN

El virus SARS-CoV-2, responsable de la pandemia de COVID-19, es un agente infeccioso emergente. El conocimiento tanto de sus mecanismos de infectividad como de las posibles complicaciones y tratamientos específicos es motivo de constante investigación.

Para comprender la afectación del sistema nervioso central en los niños, se estudia el comportamiento de este germen basándose en las propiedades neuroinvasivas de ciertos virus respiratorios, el daño neurológico causado por otros coronavirus y las manifestaciones clínicas en adultos con COVID-19.

Se describe el caso clínico de un paciente de 2 meses de edad que consultó por un cuadro febril sin foco con detección de SARS-CoV-2 por reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa en secreciones nasofaríngeas y el líquido cefalorraquídeo. Presentó buena evolución, con resolución de la fiebre y sin compromiso ni manifestaciones neurológicas.

Palabras clave: coronavirus, COVID-19, líquido cefalorraquídeo, pediatría, SARS-CoV-2.

ABSTRACT

The SARS-CoV-2 virus, responsible for the COVID-19 pandemic, is an emerging infectious agent. The knowledge of both its infectivity mechanisms and the possible complications and specific treatments is the subject of constant research. To understand the involvement of the central nervous system in children, the behavior of this germ is studied based on the neuroinvasive properties of certain respiratory viruses, the neurological damage caused by other coronaviruses, and the clinical manifestations in adults with COVID-19.

We describe the clinical case of a 2-month-old patient who consulted for fever without a focus with detection of SARS-CoV-2 by reverse transcription polymerase chain reaction in nasopharyngeal secretions and cerebrospinal fluid. The infant presented good evolution, with resolution of the fever and without compromise or neurological manifestations.

Key words: coronavirus, COVID-19, cerebrospinal fluid, pediatrics, SARS-CoV-2.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.e58>

a. Hospital General de Niños Pedro de Elizalde (HGNPE), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:

Dra. Paloma Franco: palomafanco90@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 6-7-2020

Aceptado: 1-9-2020

Cómo citar: Franco P, Bellesi Y, Nocent E, Strappa A, Galeano ML. Detección de SARS-CoV-2 en líquido cefalorraquídeo en un paciente pediátrico. Reporte de un caso. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(1):e58-e60.

INTRODUCCIÓN

En diciembre de 2019, se registró un brote infeccioso local en la ciudad de Wuhan (China) de un nuevo virus, de la familia *Coronaviridae*, denominado coronavirus tipo 2 del síndrome respiratorio agudo grave (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*; SARS-CoV-2, por sus siglas en inglés). La enfermedad, *coronavirus disease 2019* (COVID-19), fue declarada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como pandemia.

Por ser un agente infeccioso emergente, gran parte de sus mecanismos de infectividad se encuentran en estudio, así como las posibles complicaciones y tratamientos específicos. La hipótesis sobre las propiedades de neuroinvasión y neurovirulencia del SARS-CoV-2 se basa en la afectación del sistema nervioso central (SNC) por determinados virus respiratorios (neurotropismo), evidencia de daño neurológico asociado a coronavirus en otras especies, existencia de complicaciones neurológicas ocasionadas por distintos tipos de coronavirus y la presencia de manifestaciones neurológicas en pacientes con COVID-19.¹ El objetivo de este reporte es describir el caso clínico de un paciente con detección de SARS-CoV-2 en el líquido cefalorraquídeo (LCR).

REPORTE DE CASO

Paciente de 2 meses de edad, previamente sano, nacido de término y con alto peso, con vacunas incompletas referidas, sin otros antecedentes personales de relevancia, que consultó en la guardia de un hospital pediátrico en mayo de 2020 por presentar registros febriles asociados a episodios aislados de tos, según la referencia materna. Por habitar en una zona de transmisión local de SARS-CoV-2 e indicar clínica compatible, se interpretó el caso como sospechoso de infección por SARS-CoV-2, acorde

a la definición del Ministerio de Salud de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires de mayo de 2020. Siguiendo el protocolo vigente, se realizó el hisopado nasofaríngeo y se internó para el aislamiento.²

Al ingresar en la sala de internación, el paciente se encontraba en buen estado general, afebril y sin signos de un foco infeccioso evidente al momento del examen físico. Por la edad del lactante, con riesgo de una posible infección bacteriana grave (IBG) y por no encontrar signos clínicos de jerarquía, se interpretó el cuadro como un síndrome febril sin foco, en adición a la sospecha de infección por SARS-CoV-2.

En consonancia con el algoritmo propuesto por la Sociedad Argentina de Pediatría,³ se solicitaron los siguientes estudios complementarios de inicio: hemograma (recuento de leucocitos: 3500/mm³ -neutrófilos: el 26 %; linfocitos: el 45 %-; hematocrito: el 24 %; hemoglobina: 8,5 mg/dl; volumen corpuscular medio -VCM-: 84; concentración de hemoglobina corpuscular media -CHCM-: 34; plaquetas: 238 000/mm³); proteína C reactiva: 3,4 mg/dl; orina completa y urocultivo (sedimento urinario dentro de los parámetros normales); inmunofluorescencia indirecta (IFI) en secreciones nasofaríngeas y hemocultivos (dos muestras).

Se evidenció anemia normocítica normocromática y leucopenia, sin otros hallazgos significativos. Por presentar un recuento de glóbulos blancos inferior a 5000/mm³, se interpretó como análisis de laboratorio de alto riesgo de IBG y se decidió continuar el lineamiento diagnóstico tomando una muestra de LCR para el cultivo de gérmenes comunes y reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction*; PCR, por sus siglas en inglés) para virus herpes simple (*herpes simple virus*; HSV, por sus siglas en inglés) 1 y 2, y enterovirus.

El estudio fisicoquímico del LCR se informó dentro de los parámetros normales (incolore, límpido, xantocrómico; proteínas: 0,29 g/l; glucosa: 58 mg/dl -control glucémico: 88 mg/dl; ácido láctico: 17mg/dl; elementos: 2). Se decidió iniciar el tratamiento empírico con ceftriaxona a razón de 100 mg/kg/día por el riesgo elevado de IBG.

A las 24 horas del ingreso hospitalario, se recibió el resultado de IFI en secreciones nasofaríngeas positivo para adenovirus, reacción en cadena de polimerasa con transcriptasa inversa (*reverse transcription polymerase chain reaction*; *rt-PCR*, por sus siglas en inglés) en tiempo real

para SARS-CoV-2 en el hisopado nasofaríngeo detectable, urocultivo y hemocultivos negativos. Dado el contexto epidemiológico actual, se decidió solicitar la determinación de SARS-CoV-2 en el LCR, el cual se informó detectable, mientras que el cultivo de gérmenes comunes no pudo ser procesado por errores analíticos.

El paciente permaneció internado 10 días en sala general con aislamiento de contacto y transmisión por gota por ser menor de un año, sin presentar signos clínicos de infección respiratoria ni neurológica. Se otorgó el egreso hospitalario con seguimiento ambulatorio pediátrico y controles con el Servicio de Neurología.

DISCUSIÓN

Por ser un virus emergente, tanto la epidemiología como los mecanismos de virulencia y las manifestaciones clínicas del SARS-CoV-2 se encuentran actualmente en estudio. Una de las incógnitas por responder en este reporte se vincula con el significado del hallazgo del virus en el LCR de un paciente asintomático, los factores determinantes de desarrollo de la clínica neurológica y su implicancia en el seguimiento.

Se ha hallado la presencia del virus en múltiples líquidos corporales sin desarrollar sintomatología.⁴ El mecanismo descrito de ingreso del SARS-CoV-2 a las células es uniéndose al receptor de la enzima convertidora de angiotensina II (ECA II), el cual se encuentra presente en diversos tejidos, entre ellos, en el SNC (neurotropismo).

En los pacientes pediátricos, esta enzima es menos madura y tiene menor capacidad de unión al virus en comparación con la población adulta, lo cual puede ser una explicación de la baja expresión sintomática en los niños.⁵ En los adultos, se observó que los pacientes inmunocomprometidos y/o con otras comorbilidades tenían mayor riesgo de gravedad, de exacerbación de patologías de base y mayor morbimortalidad.^{6,7}

Las manifestaciones neurológicas descritas en pacientes pediátricos con encefalitis aguda por otros coronavirus incluían fiebre, cefalea, vómitos y convulsiones. En el LCR, el 45 % presentó pleocitosis y, en su mayoría, se halló glucorraquia y proteinorraquia normales.⁸ Sin embargo, en Wuhan, en enero-febrero de 2020, el 35 % de los niños fueron asintomáticos o presentaron únicamente síntomas de la vía aérea superior.⁹

Si bien es poco probable que los niños desarrollen presentaciones graves de infección

por SARS-CoV-2, también existen factores de riesgo que los hacen vulnerables respecto a la evolución y a las complicaciones. Se describió que aquellos con patología pulmonar o inmunocompromiso previo tenían mayor riesgo de morbimortalidad, y los pacientes con enfermedades neurológicas preexistentes tenían más riesgo de manifestaciones neurológicas por infección por coronavirus. Asimismo, se reportó la presencia de linfopenia como determinante de mal pronóstico¹⁰ y la hipoxia grave como factor de riesgo para encefalopatía.

Otro interrogante es si la coinfección SARS-CoV-2 con adenovirus puede representar un causante de riesgo para una mala evolución clínica. Se han descrito varios reportes de casos de coinfección con parainfluenza, influenza A y B, y virus sincicial respiratorio (VSR), sin presentar empeoramiento clínico respecto al descrito en la infección única por SARS-CoV-2.^{11,12}

Según lo reportado en varios artículos, los virus de la familia *Coronaviridae* tienen la capacidad de producir latencia en las células nerviosas y eludir la respuesta inmune.¹³ Apoya esta teoría la presencia del virus en células del SNC en necropsias. En un reporte de encefalitis en un niño inmunocomprometido, con detección de coronavirus en el hisopado nasofaríngeo, no así en el LCR, se demostró su presencia en la biopsia cerebral, asociado a atrofia del parénquima. Esto abre la discusión sobre el posible rédito de una punción lumbar de control para evaluar la negativización, más aún en un paciente asintomático.¹⁴

De los casos informados, la obtención de muestras de LCR se realizó solo en pacientes con clínica neurológica, motivo por el cual no hay evidencia suficiente para delinear un seguimiento en estas situaciones. No está descrita la punción lumbar de control ni la realización de neuroimágenes ante un paciente asintomático.

En el paciente aquí presentado, se consideró la posibilidad de que el resultado de *rt-PCR* para SARS-CoV-2 en el LCR haya sido un falso positivo. Como la especificidad de la mayoría de las pruebas *rt-PCR* es del 100 %, ¹⁵ se descartó la sospecha.

Como limitación en el análisis de este caso clínico, no fue posible constatar una coinfección en el SNC con bacterias por la falta de disponibilidad de cultivo de LCR ni realizar un análisis cuantitativo de la concentración del virus en el LCR. En conclusión, se describió el caso de un lactante sin manifestaciones neurológicas con

detección de SARS-CoV-2 en el LCR. Hasta el momento, la conducta por tomar con el paciente pediátrico asintomático no es concluyente con respecto al seguimiento y al control del neurodesarrollo, por lo que es necesario realizar estudios futuros que lo esclarezcan. ■

Agradecimientos

A los doctores Héctor Cairoli y Silvina Raiden.

REFERENCIAS

1. Carod-Artal FJ. Complicaciones neurológicas por coronavirus y COVID-19. *Rev Neurol*. 2020; 70(09):311-22.
2. Argentina. Ministerio de Salud de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Protocolo de manejo frente a casos sospechosos y confirmados de coronavirus (COVID-19). [Acceso: 6 de junio de 2020]. Disponible en: https://www.buenosaires.gob.ar/sites/gcaba/files/id_0_-_protocolo_de_manejo_frente_a_casos_sospechosos_y_confirmados_de_covid-19_10_11.pdf.
3. Bruno M, Ellis A. Consenso para el uso adecuado de antibióticos en el niño menor de 36 meses con fiebre sin foco de infección evidente. *Arch Argent Pediatr*. 2017; 115(Supl 2):S27-37.
4. Peng L, Liu J, Xu W, Luo Q, et al. SARS-CoV-2 can be detected in urine, blood, anal swabs, and oropharyngeal swab specimens. *J Med Virol*. 2020; 92(9):1676-80.
5. Wehl G, Laible M, Rauchenzauner M. Co-infection of SARS-CoV-2 and Influenza A in a Pediatric Patient in Germany. *Klin Padiatr*. 2020; 232(4):217-8.
6. Condie LO. Neurotropic mechanisms in COVID-19 and their potential influence on neuropsychological outcomes in children. *Child Neuropsychol*. 2020; 26(5):577-96.
7. Wilson MP, Jack AS. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in neurology and neurosurgery: A scoping review of the early literature. *Clin Neurol Neurosurg*. 2020; 193:105866.
8. Li Y, Li H, Fan R, Wen B, et al. Coronavirus Infections in the Central Nervous System and Respiratory Tract Show Distinct Features in Hospitalized Children. *Intervirology*. 2016; 59(3):163-9.
9. Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, et al. SARS-CoV-2 Infection in children. *N Engl J Med*. 2020; 382(17):1663-5.
10. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastiris E, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol*. 2020; 95(7):394-47.
11. Rodríguez JA, Rubio-Gómez H, Roa AA, Miller N, et al. Co-Infection with SARS-CoV-2 and Parainfluenza in a young adult patient with pneumonia: Case Report. *IDCases*. 2020; 20:e00762.
12. Cuadrado-Payán E, Montagud-Marrahi E, Torres-Elorza M, Bodro M, et al. SARS-CoV-2 and influenza virus coinfection. *Lancet*. 2020; 395(10236):e84.
13. Bohmwald K, Gálvez NMS, Ríos M, Kalergis AM. Neurologic Alterations Due to Respiratory Virus Infections. *Front Cell Neurosci*. 2018; 12:386.
14. Nilsson A, Edner N, Albert J, Ternhag A. Fatal encephalitis associated with coronavirus OC43 in an immunocompromised child. *Infect Dis (Lond)*. 2020; 52(6):419-22.
15. Sethuraman N, Jeremiah S, Ryo A. Interpretación de pruebas diagnósticas para SARS-CoV-2. *Intramed*. 2020 Mayo 13. [Acceso: 11 de junio de 2020]. Disponible en: <https://www.intramed.net/contenido/ver.asp?contenido=96110&pagina=1>.