



## Primer caso de secuenciación de SARS-COV-2 en líquido cefalorraquídeo de un paciente con sospecha de enfermedad desmielinizante

>>> El siguiente informe describe el primer caso de secuenciación de SARS-COV-2 en líquido cefalorraquídeo de un paciente con sospecha de enfermedad desmielinizante del SNC, hasta el momento no se había asociado con COVID-19.

### >>> AUTORES

Renan Barros Domingues, Maria Cássia Mendes-Correa, Fernando Brunale Vilela de Moura Leite, Ester Cerdeira Sabino, Diego Zanotti Salarini, Ingra Claro, Daniel Wagner Santos, Jaqueline Goes de Jesus, Noely Evangelista Ferreira, Camila Malta Romanoy Carlos Augusto Senne Soares

### >>> CORRESPONDENCIA

Renan Barros Domingues.  
Mail: renan.domingues@senneliqor.com.br

### >>> RESUMEN

La asociación entre coronavirus y lesiones desmielinizantes del sistema nervioso central (SNC) se ha demostrado previamente. Sin em-

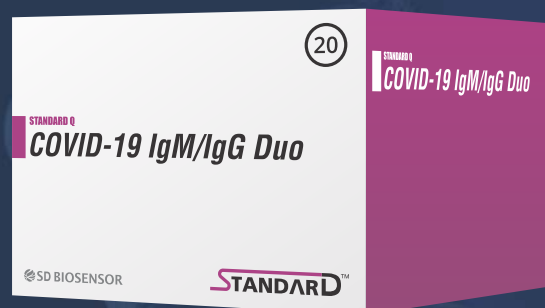
bargo, hasta ahora no se ha descrito ningún caso de una asociación entre el nuevo coronavirus (SARS-COV-2) y la enfermedad desmielinizante del SNC. El SARS-COV-2 se detectó previamente en una muestra de líquido cefalorraquídeo (LCR) de un paciente con encefalitis. Sin embargo, la identidad del virus no fue confirmada por la secuenciación profunda del SARS-COV-2 detectado en el LCR. Aquí, presentamos un caso de un paciente con síntomas respiratorios leves y manifestaciones neurológicas compatibles con el síndrome clínicamente aislado. El genoma viral de SARS-COV-2 se detectó y secuenció en LCR con una similitud de 99.74 a 100% entre el virus del paciente y las secuencias mundiales.

### Antecedente

El nuevo coronavirus (SARS-COV-2) está

## STANDARD Q COVID-19 IgM/IgG Duo Test

- ✓ Autorizado por ANMAT
- ✓ Alta sensibilidad y especificidad
- ✓ Made in Korea



### BENEFICIOS

- Resultado rápido: detección de anticuerpos anti-SARS-CoV en 10 minutos.
- Sólo requiere 10 µL de muestra: sangre entera, suero o plasma humanos.
- Adecuado para Point of Care: no requiere lectura con equipos.

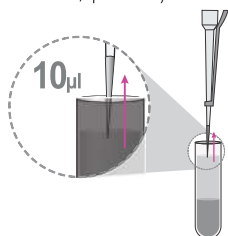
### ESPECIFICACIONES

INFORMACIÓN	DETALLE
Tiempo de lectura	10 minutos
Almacenamiento y condiciones de operación	2 - 40 °C
Vida útil	24 meses
Tipo de muestra	Sangre entera / suero / plasma
Especificidad	95%(95/100)

## PROCEDIMIENTO

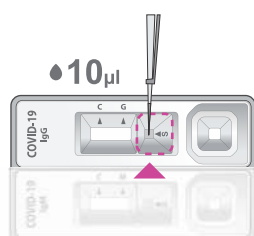
### 1 Recolección de muestra

Usando una de las micropipetas provistas por el kit, aspire 10 µL de muestra (sangre entera / suero / plasma)



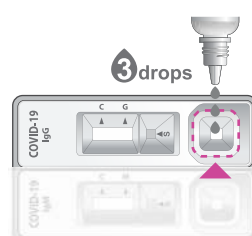
### 2 Añada la muestra

Dispense la muestra aspirada con la pipeta en el pocillo de la muestra del cassette.



### 3 Agregue el buffer

Agregue 3 gotas (90 µL) del buffer provisto por el kit en el pocillo del buffer presente en el cassette.



### 4 Lectura del resultado

Lea el resultado de la prueba luego de los 10 minutos de comenzada la prueba. No debe ser leído luego de los 15 minutos.



Leer a los  
10 min.  
No leer luego  
de 15 min.



No leer los resultados luego de los 15 minutos. Puede llevar a obtener falsos positivos. Descarte el cassette según las regulaciones locales.

asociado con síntomas respiratorios. Ha habido informes de manifestaciones neurológicas asociadas a COVID-19. El genoma viral se demostró mediante la técnica RT-PCR en una muestra de líquido cefalorraquídeo (LCR), lo que sugiere que el virus tiene la capacidad de infectar el sistema nervioso central (SNC) (1). Se ha estudiado la asociación entre otros coronavirus y lesiones desmielinizantes del SNC (2,3). Sin embargo, hasta ahora no se ha descrito ningún caso de una asociación entre el SARS-COV-2 y la enfermedad desmielinizante del SNC.

### Reporte de un caso

Un paciente de 42 años, residente en São Paulo, buscó una consulta neurológica debido a parestesias de la extremidad superior izquierda, que luego progresaron a hemitórax izquierdo y hemiface. Tras un examen neurológico, tenía hipostesia en las regiones mencionadas anteriormente. Él paciente también tuvo síntomas respiratorios leves que incluyeron coriza y obstrucción nasal sin fiebre durante 3 semanas. Se realizó RT-PCR para SARS-COV-2 de torunda nasal y faríngea y líquido cefalorraquídeo (LCR). Ella tenía un cuadro clínico neurológico similar hace 3 años con recuperación total espontánea de los síntomas. Como los síntomas eran exclusivamente sensibles y debido a la asociación con la infección por SARS-COV-2, el paciente no fue tratado con corticosteroides. Él paciente se recuperó por completo después de 3 semanas. Especificadores y sonda de ARN específicos de SARS-COV-2 dirigidos al gen RDRP-2 descrito por la OMS (Charité, Berlim) fueron utilizados. Se realizó un examen de control de LCR 16 días después.

Los recuentos de células sanguíneas, transaminasas, bilirrubina, CPK, coagulograma, electrolitos, función renal y proteína C reactiva fueron normales. El análisis de LCR mostró 1 WBC / mm<sup>3</sup>, proteína de 32 mg / dl y glucosa de 68 mg / dl. No se demostraron bandas oligoclonales de LCR. La resonancia magnética cerebral (IRM) fue normal. La resonancia magnética cervical se muestra en la figura 1. La tomografía de tórax fue normal. La serología para VIH, hepatitis viral, sífilis, así como anticuerpos antinucleares, anticuerpos anti-SSA y anti-SSB fueron todos negativos. Los niveles de

vitamina B12 y ácido fólico estaban dentro de los rangos normales. La hipótesis del diagnóstico clínico fue un síndrome clínicamente aislado (CIS). RT-PCR para SARS-COV-2 fue positivo en la primera muestra de LCR, negativo en muestras nasales y faríngeas y negativo en el LCR de control.

>> **Figura 1:** Médula espinal cervical con una pequeña lesión ventral lateral izquierda con hiperseñal T2 / STIR, sin efecto de masa, sin realce de gadolinio, que mide aproximadamente 0,4 cm en su plano sagital.



Para confirmar la identidad del virus en el LCR identificado en la muestra de LCR, secuenciamos profundamente el material utilizando la plataforma MinION de la tecnología Oxford Nanopore como se describe en (<https://www.protocols.io/view/ncov-2019-sequencingprotocol-bbmuk6w>). Las lecturas se mapearon contra el genoma de referencia MN908947.3 usando CLC genomic workbench v.16 (Qiagen). Debido a la baja carga viral reenviada en la LCR, no se obtuvo un con-



senso del genoma completo. Las regiones que tienen la mejor cobertura del genoma (> 200) se utilizaron para el análisis. Por lo tanto, se obtuvieron dos fragmentos de ORF1a y se concatenaron, lo que dio como resultado una secuencia larga de 1580 nucleótidos que se alineó múltiplemente a 200 genomas de referencia de SARS-COV-2 representativos a nivel mundial (disponibles en GISAID). Se generó una matriz de identidad que reveló una similitud de 99.74 a 100% entre el virus del paciente y las secuencias mundiales. No se obtuvieron regiones adicionales del genoma del SARS-COV-2 de los pacientes que no sean las utilizadas para el análisis de similitud con la calidad suficiente para permitir una investigación más detallada sobre supuestas sustituciones particulares de nucleótidos o aminoácidos. Se obtuvo la aprobación de la Junta Ética Institucional y el consentimiento por escrito.

### >>> DISCUSIÓN

Aquí, informamos un caso de infección por SARS-COV-2 con una presentación clínica compatible con CIS (4) El diagnóstico de CIS se estableció, ya que el paciente tuvo un ataque clínico que involucraba una sola región anatómica y no tenía diseminación en el espacio, ni clínicamente ni por resonancia magnética, no se encontraron bandas oligoclonales, y no se encontró una mejor explicación en la investigación clínica (4). El sitio de la lesión parece justificar los síntomas, incluidos los síntomas faciales, debido a la posible participación del núcleo espinal del trigémino.

Hasta donde sabemos, la enfermedad desmielinizante del SNC no se ha asociado con COVID-19 hasta ahora; sin embargo, otros coronavirus se asociaron previamente con enfermedades autoinmunes desmielinizantes del SNC, incluidas las exacerbaciones de la EM (5) y células T autorreactivas capaces de reconocer antígenos de mielina (6,7) Una posible explicación es que la entrada de SARS-COV-2 en el SNC puede haber provocado esta exacerbación.

Un solo informe describe la positividad del LCR para el SARS-COV-2 mediante la técnica RT-PCR (1) Hasta donde sabemos, este es el primer informe que confirma la identidad de SARS-COV-2 en LCR con secuenciación profunda. Existen múltiples mecanismos propuestos para la entrada de SARS-COV-2 en el SNC. Como ya se estudió para otros coronavirus, el SARS-COV-2 podría moverse a través del nervio olfativo (8) o por diseminación hematogena (9). El hecho de que la PCR fuera negativa en el hisopo orofaríngeo puede deberse a la duración de los síntomas, ya que el paciente tuvo síntomas respiratorios durante 3 semanas cuando se recogió el hisopo. Sin embargo, el presente caso no sugiere infección crónica del SNC, ya que el control de CSF RT-PCR fue negativo. Una posibilidad es que la infección por CoV-2 del SARS sea más persistente en el SNC, ya que es un sitio más privilegiado. Otra posibilidad es que después de la etapa inicial de replicación en las células del sistema respiratorio, el SARS-COV-2 infecta las células sanguíneas que pueden atravesar la barrera hematoencefálica permitiendo que el virus pase

**MEG@NALIZAR**  
Tecnología y Calidad al servicio de la Salud

- Endocrinología ● Química Clínica ● Marcadores Tumorales ● Marcadores Virales
- Hematología ● Inmunología ● Drogas Anticonvulsionantes ● Inmunosupresores

#### ● Serología

El Megalaboratorio de los Bioquímicos de Cuyo ●  
Rigurosos Controles Internos y Externos de Calidad ●

Más de 220 laboratorios de toda la Provincia de Mendoza, ●  
confían en Meganalizar por Tecnología, Calidad y resultados en el día

Sede Laboratorio | Montecaseros 2478 Mendoza | Tel. 0261 4373241/42 | mega@analizar-lab.com.ar  
Administración | Belgrano 925 Mendoza | Tel. 0261 4412355/65 | gerencia@analizar-lab.com.ar



al SNC(10).

Este informe de caso sugiere una posible asociación entre los síntomas focales del SNC compatibles con la enfermedad desmielinizante y la infección por SARS-COV-2. Este informe debe alertar a los médicos sobre esta posible asociación, incluso en ausencia de signos relevantes de infección del tracto respiratorio superior.

### >>> AFILIACIONES

1. Senne Liquor Diagnóstico, São Paulo, SP, Brasil  
Renan Barros Domingues, Fernando Brunale Vilela de Moura Leite y Carlos Augusto Senne Soares
2. Sección de Virología (LIM-52), Instituto de Medicina Tropical, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil  
Maria Cássia Mendes-Correa
3. Instituto de Medicina Tropical de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil  
Ester Cerdeira Sabino, Ingra Claro, Jaqueline Goes de Jesus, Noely Evangelista Ferreira y Camila Malta Romano
4. Rede D'Or, Hospital São Luiz Jabaquara, São Paulo, SP, Brasil  
Diego Zanotti Salarini y Daniel Wagner Santos

### >>> CONFLICTO DE INTERÉS

En nombre de todos los autores, el autor correspondiente declara que no hay conflicto de intereses.

### >>> CITA ESTE ARTÍCULO

Domingues, RB, Mendes-Correa, MC, de Moura Leite, FBV et al. Primer caso de secuenciación de SARS-COV-2 en líquido cefalorraquídeo de un paciente con sospecha de enfermedad desmielinizante. *J Neurol* (2020).

<https://doi.org/10.1007/s00415-020-09996-w>

### >>> BIBLIOGRAFÍA

- 1) Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, Sugawara H, Takamino J, Ueno M, Sakata H, Kondo K, Myose N, Nakao A, Takeda M, Haro H, Inoue O, Suzuki-Inoue K, Kubokawa K, Ogihara S, Sasaki T, Kinouchi

H, Kojin H, Ito M, Onishi H, Shimizu T, Sasaki Y, Enomoto N, Ishihara H, Furuya S, Yamamoto T, Shimada S (2020) Un primer caso de meningitis / encefalitis asociada con SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis* 94:

55–58. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.062>

CAS Artículo PubMed PubMed Central Google Académico

2) Dessau RB, Lisby G, Frederiksen JL (2001) Coronavirus en el tejido cerebral de pacientes con esclerosis múltiple. *Acta Neuropathol* 101 (6): 601–604 (PMC7086566)

CAS Artículo Google Académico

1.3) Arbor N, Côté G, Lachance C, Tardieu M, Cashman NR, Talbot PJ (1999) Infección aguda y persistente de líneas celulares neurales humanas por coronavirus humano OC43. *J Virol* 73 (4): 3338–3350 (PMC104098)

CAS Artículo Google Académico

2.4) Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetsee T, Comi G, Correale J, Fazekas F, Filippi M, Freedman MS, Fujihara K, Galetta SL, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD, Marrie RA, Miller AE, Miller DH, Montalban X, Mowry EM, Sorensen PS, Tintoré M, Traboulsee AL, Trojano M, Uitdehaag BMJ, Vukusic S, Waubant E, Weinstenker BG, Reingold SC, Cohen JA (2008) Diagnóstico de esclerosis múltiple: revisiones de 2017 de Los criterios de McDonald. *Lancet Neurol* 17 (2): 162-173. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30470-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30470-2)

Artículo Google Académico

3.5) Hovanec DL, Flanagan TD (1983) Detección de anticuerpos contra coronavirus humanos 229E y OC43 en sueros de pacientes con esclerosis múltiple y sujetos normales. *Infect Immun* 41 (1): 426–429 (PMC264797)

CAS Artículo Google Académico

4.6) Boucher A, Desforgues M, Duquette P, Talbot PJ (2007) Clones de células T reactivos cruzados de coronavirus-mielina humana a largo plazo derivados de pacientes con esclerosis múltiple. *Clin Immunol* 123 (3): 258–267 (PMC7106099)

CAS Artículo Google Académico

5.7) Desforgues M, Le Coupanec A, Stodola JK, Meessen-Pinard M, Talbot PJ (2014) Coronavirus humanos: factores virales y celulares implicados en la neuroinvasividad y la neurogénesis.

*Virus Res* 194:145-158. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2014.09.011>

CAS Artículo PubMed PubMed Central Google Académico

6. 8) Netland J, Meyerholz DK, Moore S, Cassell M, Perlman S (2008) La infección grave por coronavirus del síndrome respiratorio agudo causa la muerte neuronal en ausencia de encefalitis en ratones transgénicos para ACE2 humana. *J Virol* 82 (15): 7264–7275. <https://doi.org/10.1128/JVI.00737-08>

CAS Artículo PubMed PubMed Central Google Académico

7.9) Gu J, Gong E, Zhang B, Zheng J, Gao Z, Zhong Y, Zou W, Zhan J, Wang S, Xie Z, Zhuang H, Wu B, Zhong H, Shao H, Fang W, Gao D, Pei F, Li X, He Z, Xu D, Shi X, Anderson VM, Leong AS (2005) Infección de múltiples órganos y la patogénesis del SARS. *J Exp Med* 202 (3):

415–424. <https://doi.org/10.1084/jem.20050828>

CAS Artículo PubMed PubMed Central Google Académico

8. 10) Zubair AS, McAlpine LS, Gardin T, Farhadian S, Kuruvilla DE, Spudich S (2020) Neuropatogénesis y manifestaciones neurológicas de los coronavirus en la era de la enfermedad por coronavirus 2019: una revisión. *JAMA Neurol.* <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.2065> (publicado en línea antes de la impresión)

Artículo PubMed Google Académico ■



## SCREENING O PESQUISA NEONATAL MP

Metodología ELISA-RIA -IRMA

- TSH • FENILALANINA • TRIPSINA • GALACTOSA
- BIOTINIDASA
- 17 OH PROGESTERONA NEONATAL

TARJETA REGLAMENTARIA PARA TOMA DE MUESTRA neonatal, medicina forense, filiación.

Autorizadas por ANMAT (PM 128-3)

NUEVO

- MSUD o leucinosis o Enf. de Jarabe de Arce

• Amplio Rango Dinámico: 0.25ng/mL a 150ng/mL

• Linealidad: 90% - 111%

• Reactividad cruzada del 100% respecto a D2 y D3

• Método MicroElisa

  
**25(0h) Vitamina D**  
**Calbiotech.**

- Amplio Rango Dinámico: 0.25ng/mL a 150ng/mL
- Linealidad: 90% - 111%
- Reactividad cruzada del 100% respecto a D2 y D3
- Método MicroElisa



NUEVO

## Tests Rápidos All Tests:

- MARCADORES CARDÍACOS
- MATERIALES PCT
- MATERIALES DE INFLAMACIÓN SSA
- URINALISIS
- MARCADORES DE INFLAMACIÓN PCR



**LABORATORIOS BACON**

Tel. +54(11) 47090171/70

**ASESORAMIENTO CIENTÍFICO TÉCNICO**

[www.bacon.com.ar](http://www.bacon.com.ar) | [ventas@bacon.com.ar](mailto:ventas@bacon.com.ar)