

Artículo de Revisión

Enfermedad de Kawasaki

¹Dr. Victor Manuel Pérez-Pico¹Director General y adscrito al servicio de Infectología. Hospital Pediátrico de Sinaloa

INTRODUCCION

Esta enfermedad fue descrita por primera vez en 1967 por el Dr Tomisaku Kawasaki. Reportó cincuenta casos de una entidad clínica caracterizada por fiebre, exantema, inyección conjuntival, enantema, edema y enrojecimiento de manos y pies, adenitis cervical ¹. Al principio se pensó que fuera una enfermedad benigna, en la que los pacientes se recuperaban aparentemente sin complicaciones. Sin



embargo, aparecieron casos fatales en menores de dos años que habían sufrido esta enfermedad. Los estudios de autopsia confirmaron la presencia de aneurismas y oclusiones trombóticas de

arterias coronarias que habían desarrollado infartos masivos y muerte súbita.

Particularmente en Japón se registraron 130,000 casos en 1995 ¹ y en la actualidad la enfermedad no tiene fronteras ya que se conocen casos en diversas partes del mundo.

Ha tomado tanta importancia por su particular afectación cardíaca que actualmente ha reemplazado a la fiebre reumática como causa número uno de enfermedad cardíaca adquirida ¹⁻⁸.

EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad de Kawasaki (EK) ataca principalmente a menores de cinco años hasta en un 80% ⁶⁻⁸, sin embargo, la mayoría de los casos se da en

menores de dos años, específicamente entre los 6 y 12 meses ^{6,7}. Es excepcional en menores de 3 meses, por la protección pasiva de la madre y raras veces se presenta después de los 8 años ⁷.

La relación por sexo es de 1.5:1 a favor del sexo masculino ⁸.

Hay cierta evidencia en considerar la transmisión de persona a persona, ya que se han presentado casos familiares con una proporción entre hermanos de 1.4% ⁸ e incluso un reporte de presentación de padre e hija ⁹.

La más alta incidencia se ha dado en asiáticos, particularmente en Japón en donde se registran de 5 a 6000 casos por año ⁸, 67 x 100000 en menores de 5 años.

Los brotes epidémicos, tanto en Japón ^{1,7} como en otras áreas de Europa y USA, se confinan a áreas muy pobladas ⁸.

Aun cuando la enfermedad se presenta en todo el mundo la más alta incidencia se observa en niños de origen asiático. En USA se registran alrededor de 3000 casos nuevos por año ¹.

ETIOLOGÍA

La etiología de EK sigue incierta. Aunque los datos clínicos y epidemiológicos sugieren fuertemente etiología infecciosa, no se ha podido identificar ningún germen en los paciente afectados ¹.

Los agentes infecciosos más sospechados son: rickettsias, propionibacterium acnes, ácaros, agente linfotrópico o retrovirus, parvovirus B19, S. Aureus, como una variante del síndrome de choque tóxico causado por la toxina ¹.

Aunque se ha demostrado k. Pneumoniae en tejidos cardíacos de pacientes fallecidos por EK ¹² no se ha podido comprobar una relación directa.

Existe también la hipótesis de superantígenos bacterianos que provocarían una vasculitis capaz de producir lesiones coronarias ^{7,8,11}.

Lo más aceptado es que directamente se trate de un agente infeccioso debido a la presencia de exantema, fiebre, brotes epidémicos, inflamación de mucosas,

hepática, articular, meníngea ⁷, sin descartar que dicho agente conduzca a un trastorno inmunológico en individuos genéticamente predispuestos ^{1,4,5,6,8}.

ASPECTOS INMUNOLÓGICOS

Se ha demostrado que en la fase de aguda de EK ocurren cambios importantes del sistema inmune, sobre todo en las células B, T y monocitos/macrófagos ^{1,8}.

El porcentaje de números absolutos de CD8 (supresores) baja en forma considerable, con efectos variables en los CD4 (estimuladores) y la cuenta total de leucocitos. Cuando se aplica gamaglobulina intravenosa pueden normalizarse los leucocitos, pero las cifras de CD8 permanecen bajas hasta la fase de convalecencia. Esto podría contribuir a la formación de aneurismas en la fase subaguda ^{1,8}.

Esta respuesta de las células T podría representar la respuesta misma a antígenos convencionales o a un superantígeno secretado por un agente infeccioso. De éstos, se ha estudiado mucho la similitud clínica que tiene con la toxina estafilocócica del síndrome de choque tóxico, aunque no se tenga una certeza absoluta. Incluso, se han comprobado casos con este síndrome en los cuales se desarrollaron alteraciones coronarias. El hecho de no haber desarrollo de anticuerpos específicos para ningún agente infeccioso ⁷ reduce la posibilidad de llegar a un acercamiento de la verdadera etiología.

La ausencia de anticuerpos antinucleares positivos, a pesar de tener una activación de cel B policlonales ⁸ dificulta aún más la sospechada enfermedad de tipo autoinmune.

Sin embargo, se ha encontrado elevación de citoquinas: IL 1,6,8; TNF; IFN, en la fase aguda que podrían inducir a la formación de autoanticuerpos a antígenos nuevos en el endotelio vascular ⁸. Habría entonces anticuerpos circulantes citotóxicos para las células endoteliales vasculares, los cuales explicarían el daño coronario, frecuente en esta enfermedad.

En otro concepto, la hipótesis del superantígeno se sustentaría por las toxinas bacterianas que activan las células T, B y monocitos, particularmente la toxina 1 del *S. Aureus* y la exotoxina del *S. Pyogenes*. Estas exotoxinas estimularían la liberación de citoquinas, las cuales tendrían una potente acción antiinflamatoria y el daño consecutivo a nivel del endotelio vascular. El fenómeno se da en respuesta a la estimulación inducida por las citoquinas, y los neoantígenos se expresan en la superficie de las células endoteliales de los vasos

haciéndolos susceptibles al ataque de anticuerpos citotóxicos y células T activadas, produciendo la vasculitis característica ^{8,23}.

PATOLOGÍA

La lesión primaria de la EK es fundamentalmente una vasculitis multisistémica con predilección de arterias coronarias.

En la fase aguda, los primeros diez días, se observa un infiltrado inflamatorio en los “vasa vasorum” de las arterias coronarias con hipertrofia de la íntima; la media



se mantiene intacta. No hay evidencia de aneurismas, pero el daño cardíaco puede manifestarse como pericarditis, con mayor afectación en el pericardio. En caso de ocurrir endocarditis hay afectación de valvas atrioventriculares y la muerte puede presentarse en esta fase por arritmias cardíacas ⁷.

En la segunda fase, de diez a cuarenta días, hay fragmentación de la lámina interna y el daño a la media sí puede provocar aneurismas.

En la tercera fase, más de cuarenta días, se pueden encontrar trombosis viejas con recanalización, calcificación y estenosis. Esto conduce a infarto de miocardio o isquemia miocárdica crónica.

DATOS CLÍNICOS

La EK es una enfermedad trifásica, con apariencia tóxica, cuya fase usualmente dura de 7 a 14 días y se caracteriza por fiebre, inyección conjuntival, cambios en mucosa de boca y labios, edema y eritema de manos y pies, exantema maculopular polimorfo y linfadenopatía cervical usualmente unilateral ^{1,4,5,7,8}.

En la fase subaguda, de 10 a 24 días después del periodo anterior, persiste la irritabilidad, anorexia,

conjuntivitis, con tendencia a la regresión el exantema, la fiebre y la linfadenopatía. Inicia la descamación periungueal de pies y manos ^{1,4,5,8}; puede haber artritis en un 30% ⁷, artralgiás, disfunción miocárdica y trombocitosis.

La etapa de convalecencia, que se puede prolongar hasta 6-8 semanas, se caracteriza por la desaparición de todos los signos clínicos, hasta la normalización de la VSG.

Tanto las lesiones orales como la fiebre y el exantema se presentan en un 100%; la descamación periungueal en 93.4% ³. Puede haber diarrea y dolor abdominal en un 20%, con sospecha de pancreatitis; transaminasas elevadas que hacen suponer cierta disfunción hepática ⁷.

En ausencia de una etiología definida la EK se deberá sospechar en presencia de fiebre de más de 5 días y cuando se reúnan, por lo menos seis criterios diagnósticos que se exponen a continuación:



- a) Fiebre de más de cinco días.
- b) Conjuntivitis bilateral, sin exudado, fotofobia.
- c) Cambios en la mucosa oral, fisuras, eritema sin vesículas, lengua aframbuesada.
- d) Edema y eritema de manos y pies.
- e) Descamación periungueal en plantas y palmas; exantema polimorfo, maculopapular, escarlatiniforme, "como máscara".
- f) Linfadenopatía cervical unilateral ^{7,8,11,15}

Pueden presentarse casos atípicos en menores de seis meses ⁷ los cuales representan un mayor reto diagnóstico, porque incluso son las formas que más a menudo producen daño coronario. Es posible que esto se deba a un diagnóstico tardío ²¹

Otras manifestaciones clínicas que pueden encontrarse en esta enfermedad son: irritabilidad ex-

trema, acentuación de los problemas articulares, meningitis aséptica, diarrea, otitis media, uveitis en un 83% ⁸, neumonitis, eritema e induración en sitio de BCG, gangrena periférica ¹, insuficiencia cardíaca y ritmo de galope ⁸.

Encontrar otras manifestaciones atípicas como hepatitis, parotiditis, queratopatía punctata ¹⁶ tendrán valor diagnóstico únicamente en asociación con las manifestaciones típicas de la enfermedad.

LABORATORIO

Los hallazgos de laboratorio no son específicos. La mayoría presenta leucocitosis con neutrofilia en la primera semana de enfermedad; anemia leve, normocítica, normocrómica, sin evidencia de hemólisis; elevación de la VSG casi en el 100% de los casos ^{1,7,8}; trombocitosis 96% en la fase subaguda ¹.

Las pruebas reactivas de fase aguda, como proteína C reactiva –elevada en 62%- y alpha 1 antitripsina puede prolongarse su elevación hasta 6-8 semanas después ^{1,16}; los niveles de IgM-A usualmente son normales, puede disminuir un poco la IgG y la IgE aumentar moderadamente en las fases aguda y subaguda. No se detectan anticuerpos antinucleares ni factor reumatoide; piuria estéril y datos de uretritis entre 60-75 ^{1,7,8,17}; transaminasas, bilirrubinas y fosfatasa alcalina aumentadas ^{7,8}; la albumina disminuida.

El ecocardiograma puede ser útil en la fase aguda porque se pueden evidenciar alteraciones cardíacas tempranas.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de la EK incluye escarlatina, síndrome de piel escaldada, síndrome de choque tóxico (afectación renal y trombocitopenia), S. de Stevens-Johnson, reacción a drogas, artritis reumatoide juvenil, periarteritis nodosa (aneurismas de coronarias indistinguibles de EK ¹⁹), eritema multiforme, leptospirosis, intoxicación por mercurio ^{1,8}. Infecciones virales como Epstein Barr, adenovirus, influenza.

TRATAMIENTO

La terapia de EK consiste en la aplicación de inmunoglobulina intravenosa y salicilatos con el objetivo de reducir la inflamación del miocardio y prevenir las trombosis de las paredes arteriales coronarias e inhibir la agregación plaquetaria con altas dosis de ambos medicamentos. No es posible ningún tratamiento específico mientras se desconozca el agente causal.

En la fase aguda se emplean salicilatos a 80-100

mg/kg/día, repartido en 4 dosis, por espacio de 14 días. Gamaglobulina intravenosa en instilación de 12 Hs a 2 gramos por kg, dosis única ^{1,20}.

La dosis de gamaglobulina pudiera repetirse en caso de que la fiebre sea recurrente, es decir, que se presente después de haber cedido 24 horas o más (8). El uso de esteroides quedaría como alternativa en casos de resistencia a la gamaglobulina, aunque esta terapia no ha sido bien aclarada ^{8,23}.

Para la fase de convalecencia, después de 14 días de evolución, únicamente salicilatos a una dosis de 3-5 mg/kg/día dosis única.

Este esquema terapéutico, en conjunto, ha logrado reducir en forma importante las alteraciones coronarias hasta en un 4-8% ^{8,19}.

Si por ecocardiograma se confirmara la ausencia de alteraciones coronarias, el ácido acetilsalicílico pudiera suspenderse después de 6-8 semanas después del inicio de la enfermedad ¹.

Es importante de cualquier manera continuar con monitoreo ecocardiográfico ya que las alteraciones coronarias se puede detectar tempranamente hasta en un 50% ⁸ y descartarlas hasta 3-6 semanas después ^{7,8}.

La evidencia de lesión coronaria requiere la valoración y manejo específico del cardiólogo pediatra a base de dipiridamol, terapia anticoagulante y antifibrinolítica. El 50-67% muestra regresión del aneurisma coronario ⁸.

COMPLICACIONES

En pacientes no tratados, siguiendo su evolución natural, el 20-25% desarrollará alteraciones coronarias ^{4,6,8} y un índice de 2% de mortalidad, aunque en Japón se ha reducido a 0.06% con diagnóstico y tratamiento oportuno ^{1,5}.

Las complicaciones más tempranas observadas son miocarditis, pericarditis con derrame, insuficiencia mitral y/o aórtica y arritmias. El 30% presenta sólo cambios electrocardiográficos: depresión del segmento st, inversión de la onda t, disminución del voltaje y trastornos de conducción ¹.

Las muertes usualmente ocurren por trombosis de un aneurisma que conduce a infarto de miocardio, o a consecuencia de una miocarditis o, más raras veces, por ruptura de un aneurisma coronario ¹. Las muertes que ocurren por afectación cardíaca es de 0.3 a 2%: el 10% relacionado con miocarditis temprana y el resto a infarto de miocardio ¹⁹.

PRONOSTICO

Existen ciertos factores clínicos predictivos de enfermedad coronaria:

- . fiebre de diez días o más
- . recurrencia de la fiebre después de un periodo afebril de 48 horas
- . presencia de arritmias o bloqueos cardíacos de primer grado
- . sexo masculino
- . menores de un año
- . cardiomegalia ¹

Aneurismas de más de 8 mm son de mal pronóstico; tienen más posibilidades de producir un infarto o en último término llegarán a requerir trasplante ^{3,4,5,8}.

Los infartos ocurren usualmente dentro del primer año de haber padecido la enfermedad, pero hay un 27% que puede presentarlo en forma más tardía ¹.

En todo adolescente o adulto joven que llegue a padecer infarto de miocardio, se tendrá que descartar lesión coronaria subyacente, secundaria a EK.

CONCLUSIONES

1.- Aunque la etiología de la EK no está bien definida, lo más aceptado es que se trate de un agente infeccioso que conduzca a un trastorno inmunológico en individuos genéticamente predispuestos.

2.- Deberá descartarse EK en todo lactante que padezca proceso febril, exantema, lesiones de boca, inyección conjuntival, edema de manos y pies y adenomegalias.

3.- El diagnóstico temprano y tratamiento oportuno con gamaglobulina intravenosa y salicilatos reducirá en forma importante las alteraciones coronarias y posibilidad de infarto de miocardio.

REFERENCIAS

- 1.- Shulman S. Kawasaki Disease Semin in Pediatr Inf Dis 1996;7;4:238-44
- 2.- Melish. M. Kawasaki Syndrome Ped In Rev 1996, 17; 5: 153-7
- 3.- Newburger - J. Burns J. Kawasaki Syndrome Vasc Med 1999, 4; 3: 187-202
- 4.- Rowley A.- Shulman S. Kawasaki Syndrome Clin Microbiol Rev 1998, 11; 3: 405-14
- 5.- Rowley A. - Shulman S. Kawasaki Syndrome Pediatr Clin North Amer 1999, 46; 2: 313-29
- 6.- Taubert K - Shulman S. Kawasaki Disease Am Fam Physician 1999, 59; 11: 3093-102
- 7.- Melish M. Kawasaki Syndrome Ped in Rev 1996, 17; 5: 153-7
- 8.- Leung D et al. The immunopathogenesis and management

- of Kawasaki Disease Arthritis and Rheumatism 1998, 41; 9: 538-47
- 9.- Kaneko K. Et al. Kawasaki Disease in a father and daughter Acta Paediatr 1999, 88; 7: 791-2
- 10.- Peuberton M et al. Recurrent Kawasaki Disease Br Dent J 1999, 186; 6: 270-1
- 11.- Gaudelus J. Et al Kawasaki Disease Rev Prat 1997, 47; 1442-6
- 12.- Normann E. Et al. Demonstration of Chlamydia Pneumoniae in cardiovascular tissues from children with Kawasaki Disease Ped Infect Dis J. 1999, 18; 1: 72-3
- 13.- Lizuca T. Et al. Nitric oxide and aneurysm formation in Kawasaki Syndrome Vasc Med 1999, 4; 3: 187-202
- 14.- Park A. Et al. Patterns of Kawasaki Syndrome presentation Int J Pediatr Otorrhinolaryngol 1997,40; 1: 41-50
- 15.- Stapp J.- Marshall G. Fulfillment fo diagnosis criteria in Kawasaki Disease South Med J. 2000, 93; 1: 44-7
- 16.- González Pascual E. Et al. Kawasaki Syndrome. Report of 50 cases. Ann Esp Pediatr 1999, 50; 1: 39-43
- 17.- Leung D.- Meissner H. The many faces of Kawasaki Syndrome Hosp Pract 2000, 35; 1: 77-81
- 18.- Plantin P et al. BCG reactivation: a rare but specific sign of Kawasaki Disease Press Med 1998, 27; 15: 716
- 19.- Schwartz W. The 5 minute pediatric consult Ed. Williams and Wilkins 1997: 452
- 20.- Shirley M. et cols. Early treatment with intravenous immunoglobulin in patients with Kawasaki Syndrome The Journal of Pediatrics 2002, 140;4:450-55
- 21.- Waseem Muhamad et Pinkert Heidi A febril child who has "red eyes" and a rash Pediatrics in review 2003;24:245-8
- 22.- Holman R et al. Kawasaki Syndrome hospitalizations in the United States, 1997 and 20 Pediatrics 2003, 112;3:495-501
- 23.- Meissner H-Leung D Kawasaki Syndrome : where are the answers? Pediatrics 2003,112;3:672-676 **BM**