



## Enfermedad de Kawasaki

Dra. Ma. De Jesús Ambriz Moreno\* Dra. Ninotchka Alvarado\*

### RESUMEN

Se define como enfermedad febril aguda con involucro mucocutáneo y de nódulos linfáticos, de curso autolimitado que afecta principalmente a lactantes. Fue descrita por primera vez en 1967 por el Dr. Tomisaku Kawasaki.

Es más frecuente en Japoneses y niños con ancestros asiáticos; su incidencia varía en cada país y es más frecuente en el sexo masculino. Su etiología es desconocida, se considera que puede deberse a alteraciones infecciosas, genéticas y/o inmunológicas.

Se han determinado 6 criterios clínicos para su diagnóstico: fiebre, inyección conjuntival, lesiones orales, cambios en extremidades, rash, linfadenitis; aunque pueden presentarse otras alteraciones a nivel sistémico. Laboratorialmente las anomalías más frecuentemente encontradas son el incremento en la velocidad de sedimentación globular (VSG) y trombocitosis.

Su tratamiento consiste en antiplaquetarios (ASA y dipiridamol) y gammaglobulina intravenosa; las complicaciones más relevantes son los aneurismas de la arteria coronaria. Su pronóstico es bueno con mortalidad 1%.

**Palabras clave:** Kawasaki, síndrome.

### ABSTRACT

*This syndrome is characterized by fever and mucocutaneous affection and of lymphatic nodules, it has autolimited course and that it effects mainly to the infants.*

*It was described for the first time in 1967 by the Dr. Tomisaku Kawasaki. It is more frequent in Japanese and children with Asian ancestors; their incidence varies in each country and it is more frequent in the masculine sex. Their etiology is ignored, it is considered that it can be due to alterations infectious, genetic and/or immunologic.*

*Six clinical approaches have been determined for their diagnosis: fever, conjunctival injection, oral lesions, changes in extremities, rash, linfadenitis; although other alterations can be presented to systemic level. Other frequently opposing abnormalities are the increment in the speed of globular sedimentation and thrombocytosis.*

*Their treatment consists on antiplatelets (SAA or dipiridamol) and gammaglobulin intravenous; the most excellent complications are the aneurisms of the coronary artery. Their presage is good with mortality of 1%.*

**Key words:** Kawasaki's disease.

### DEFINICIÓN

Enfermedad febril aguda con involucro mucocutáneo, linfático, benigna, autolimitada y que afecta a infantes.

### HISTORIA

En 1961 Tomisaku Kawasaki describió el caso de un niño con enfermedad febril, con cambios mucocutáneos y en ganglios linfáticos, considerándola enfermedad benigna y autolimitada, que afectaba principalmente niños.

En la década de los 70 se asoció la enfermedad de Kawasaki (EK) con vasculitis con presencia de aneurismas de las arterias coronarias y otras arterias de me-

diano y gran calibre hasta 15-25% de los niños afectados. Además de trombosis, ruptura de vasos y con mortalidad 1-2%.

En años recientes se descubrieron los efectos benéficos de la administración de la gammaglobulina IV en el curso y pronóstico de la enfermedad.

### EPIDEMIOLOGÍA

**Incidencia:** el pico de mayor incidencia es < 12 meses, afectando más al sexo masculino que al femenino 1.38:1; en Japón ha habido varias epidemias 1979, 1982, 1986 reportándose hasta 196,000 casos/100,000 niños < 5 años. En EUA hubo epidemias 1976 y 1985 reportándose 9.2 casos/100,000 < 4 años, con pico 13-24 meses, relación hombre/mujer 1.5:1.

**Raza y estado socioeconómico:** mayor incidencia en japoneses y niños con ancestros asiáticos, coreanos; ocurre más frecuentemente en clase media y alta.

**Zona epidémica y estación del año:** ocurre más en época de invierno y primavera; afecta más a países asiáticos: Japón, Corea, aunque también a Sudamérica, Europa, Australia y EUA (ancestros asiáticos).

### CASO RECURRENTE

Es un nuevo episodio que satisface los criterios de caso de enfermedad de Kawasaki y comienza más de 3 meses después del episodio inicial y después de que han regresado a lo normal VSG y plaquetas. La incidencia EUA < 1%, Hawái 2.3% y en Japón > 4%.

### CASO FAMILIAR

Los casos simultáneos o secuenciales de la EK en hermanos, gemelos contactos de la familia; en Japón hay incidencia 0.7-2.1%; gemelos monocigotos 14.1%, dicigotos 13.3%. Esto sugiere exposición a un agente infeccioso o bien predisposición genética.

### ETIOLOGÍA

**Genética:** en Japón se han realizado estudios donde han encontrado involucro de MHC, con subtipos HLA-Bw22J2 es más común en pacientes con EK; en Inglaterra HLA-Bw51.

**Inmunológica:** se han encontrado diversas alteraciones inmunológicas entre ellas:

- Alteración relación LTh/LTs, con disminución de estos últimos.
- Activación de monocitos y PMN, en vasos sanguíneos y piel, considerándose que causen daño por estallido respiratorio aumentado.

- Activación LT, LB y monocitos con aumento en la producción de citocinas proinflamatorias.
- Alteración en la cadena V<sub>b</sub>2 y V<sub>b</sub>8 en el receptor del LT (similar rxn superantígeno causado por *S. aureus* en choque séptico).
- Incremento de IL1<sub>a</sub>, TNF<sub>a</sub>, IL6, IL2 y disminución TGF<sub>b</sub>1.
- Hipersensibilidad retardada para *Candida* y PPD suprimida fase aguda y se normaliza 2-3 meses.

**Infecciosa:** por el estado tóxico del niño, fiebre, inflamación de mucosas, leucocitosis, se considera que la etiología de EK puede ser infecciosa dentro de los principales gérmenes aislados:

Bacterias: *S. b* hemolítico, *S. aureus*, *Yersinia Pseudotuberculosis*, *Salmonella* (O y H), *Brucella*, *Proteus* (Ox-K, Ox-2, Ox-19), *E. coli*, *Propionibacterium acnes*.

Hongos: *Candida albicans*.

Rickettsias: se han encontrado piel, vasos sanguíneos, GL, corazón, ácaros del polvo. *Ehrlichia canis* y *Rickettsia rickettsii*.

Virus: adenovirus, rotavirus, sarampión, rubéola, parainfluenzae, EBV.

### OTROS FACTORES DE RIESGO

- Antecedente frecuente IVA, asociadas principalmente a virus.
- Lavado de alfombras o tapetes con champú especial para éstas 2-4 semanas antes de la EK; puede ser que produzca aerolización de agentes infecciosos o de partículas, porque la composición del champú se considera poco probable que desarrolle la enfermedad.
- Ácaros del polvo (Dpt, Df), ya que se han encontrado rickettsias en el sistema digestivo de los ácaros; y también por la relación con el *Propionibacterium acnes* (en escama de piel) que es el principal alimento de los ácaros.
- Depósitos de agua séptica cerca de la casa.

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

#### Criterios clínicos:

- Fiebre:** hética y remitente, 38.5-41°C, no responde fácilmente a antipiréticos, persiste promedio 11 días; es uno de los principales síntomas.
- Inyección conjuntival:** se observa en la primera semana de la EK, más intensa que la inyección palpebral, no hay exudado ni edema; puede asociarse con iridociclitis aguda o uveítis anterior.
- Alteraciones en la cavidad oral:**
  - Labios con eritema que progresan fisuras, grietas y sangrado.

- Lengua de fresa, indistinguible de la escarlatina estreptocócica.
- Eritema difuso de la orofaringe.

**4. Cambios en las extremidades:**

- Edema indurado en la periferia.
- Eritema difuso en palmas y plantas.
- Descamación en capas gruesas en dedos, palmas y plantas.

**5. Rash eritematoso polimorfo:** tiende a ser más profundo en tronco, aunque a menudo afecta también cara y extremidades, puede ser de varias formas, placas pruriginosas, pápulas eritematosas morbiliformes, escarlatiniforme marginado; nunca presenta vesículas.

**6. Linfadenopatía cervical unilateral:** se presenta en 50-75% de los pacientes con EK; afecta triángulo cervical anterior, tamaño > 1.5 cm, es fluctuante y puede estar asociado con eritema de la región, moderadamente hipersensible, benigna y transitoria.

El diagnóstico se realiza con la presencia de fiebre y 4 de los demás criterios. (No necesariamente deben estar todas las manifestaciones de cada grupo).

#### SÍNDROME DE KAWASAKI ATÍPICO O INCOMPLETO:

Cuando hay la presencia de fiebre pero menos de los 4 criterios diagnósticos, por lo que son difíciles de diagnosticar y presentan un mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares.

#### OTRAS ALTERACIONES ASOCIADAS

**Alteraciones del SNC:** se presentan en 90% y pueden ser irritabilidad, letargia, semicompa, meningitis aséptica (LCR 50-150 cel/mm<sup>3</sup> MN, proteínas nl o levemente aumentada, glucosa nl).

**Uretritis:** 60% caracterizada por piuria estéril, al obtener orina por punción suprapública nl (proteínas nl).

**Anormalidades cardíacas:** en un 60%, entre lo más frecuente ritmo de galope, insuficiencia cardíaca congestiva, pericarditis.

**Disfunción hepática:** 40% con alteración PFH, hidrocolesto, ictericia. Rara vez requiere de intervención quirúrgica.

**Artritis:** 30% dolor, inflamación de pequeñas articulaciones (falanges) o bien de grandes articulaciones (cadera, rodillas, tobillo) con derrame articular no infeccioso, ocurre en la 2<sup>da</sup> semana de la enfermedad.

**Dolor abdominal y diarrea:** 25%, es severo el dolor y se asocia con diarrea moderada, ocurre en los primeros días de la enfermedad y no requiere de intervención quirúrgica para exploración.

**Anormalidades de la arteria coronaria:** aneurisma, trombosis y ruptura de vasos, principalmente en < 1 año y del sexo masculino.

#### ALTERACIONES LABORATORIALES

1. Leucocituria con neutrofilia y bandemia.
2. Incremento VSG, PCR y a 1 antitripsina.
3. Trombocitosis > 450,000/mm<sup>3</sup> con pico de 650,000-2,000,000/mm<sup>3</sup> 10-20 días iniciada la enfermedad.
4. Piuria estéril (proveniente uretra).
5. Incremento PFH (TGO, TGP, bilirrubinas) afección hepática.

#### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

1. Enfermedades febriles exantemáticas: sarampión, escarlatina, y rubéola.
2. Infecciones virales: adenovirus, EBV, leptoespiras, *S. aureus*, fiebre Izumi (causada por *Yersinia pseudotuberculosis*, Japón).
3. Síndrome de Reiter, ARJ, PAN.

#### TRATAMIENTO

**ASA:** iniciar dosis altas 80-100 mg/kg/día dividida en 3 dosis, hasta alcanzar niveles de salicilato 18-28 mg/100 mL, para efecto antitrombótico y antiinflamatorio (durante 14 días). Reducir dosis 3-5 mg/kg/día en 3 dosis, para inhibición de la agregación plaquetaria hasta que las plaquetas y VSG se normalicen (3 meses).

**Gammaglobulina IV (IVIG):** se consideran 2 regímenes: 400 mg/kg/días durante 4 días consecutivos. 2 g/kg/días administrados en 12 h.

En cuanto a su mecanismo de acción: puede ser por neutralización de agente infeccioso o toxinas; por aclaramiento de factores inflamatorios (CIC, citoquinas), o bien por bloqueo de autoacs a nivel de las células endoteliales de los vasos sanguíneos. El 80-90% responden a este tratamiento tanto en la fiebre, daño a mucosas, como complicaciones cardíacas.

**Esteroides:** recientemente se ha introducido el uso de metilprednisolona en pulsos 30 mg/kg/días 1-3 pulsos con favorables resultados. Otros investigadores consideran que el uso de esteroides incrementa las complicaciones cardíacas (aumento agregación plaquetaria).

**OTROS:** plasmaféresis, exanguinotransfusión. involucran mucho riesgo y poca experiencia.

**Pentoxifilina 20 mg/kg/días** combinada con ASA y dosis bajas de IVIG.

#### TRATAMIENTO A LARGO PLAZO:

**Pacientes sin anomalías de arterias coronarias:** no hay necesidad de ASA ni otros antiplaquetarios 3 me-

ses después de iniciada la EK, no restricción física; evaluación cardiaca y EKG cada 2-3 años.

**Pacientes con aneurismas coronarios transitarios o pequeños:** ASA 3-5 mg/kg/día hasta resolución de anomalías o bien indefinida. Vigilancia médica cada año, evaluación cardiaca, prueba de esfuerzo. No restricción física si no hay alteración prueba de esfuerzo; angiografía cuando hay alteración EKG o prueba de esfuerzo.

**Pacientes con aneurismas coronarios gigantes (> 8 mm de diámetro):** ASA 3-5 mg/kg/día, dipiradaml 3-4 mg/kg/día forma indefinida ambos. Vigilancia cardiológica especializada; tx anticoagulante con warfarina o heparina SC durante los 2 primeros años de la enfermedad. Evaluación cada 6 meses (EKG, ecocardiograma, prueba de esfuerzo), angiografía inicial y cada que la evaluación cardiaca reporte alteración. La actividad física de acuerdo a evaluación cardiaca y de anticoagulación. Las lesiones obstructivas o datos de isquemia en ocasiones requieren intervención quirúrgica.

## COMPLICACIONES

### Cardiacas:

1. Infarto agudo al miocardio: pacientes con aneurismas coronarios > 8 mm; tienen mayor riesgo de sufrir trombosis coronaria tardía.
2. Fibrosis miocárdica, insuficiencia miocárdica, valvulitis.

### No cardiacas:

1. Artritis intensa y dolorosa.
2. Vasoconstricción periférica y gangrena.

## PRONÓSTICO

Normalmente es aguda y autolimitada, el daño cardíaco durante la fase aguda puede ser progresivo; las anomalías cardíacas se presentan en el 20% de los pacientes no tratados y pueden aparecer a los 7 días de evolución o bien tardíamente a las 4 semanas. El empleo de IVIG

disminuye el riesgo de aneurisma de la arteria coronaria hasta 10-20% (*Pediatrics Infect Dis J* 1998; 17: 1144-8).

El pronóstico a largo plazo es desconocido; en pacientes con casos recurrentes la afección cardíaca es más frecuente.

Mortalidad en Japón 0.1%.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Enfermedad de Kawasaki en México. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1991; 48: 409-416.
2. Enfermedad de Kawasaki. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1991; 48: 383-4.
3. Enfermedad de Kawasaki en niños mexicanos. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1991; 48: 398-408.
4. Kawasaki's Disease Epidemiology, Late Prognosis and Therapy. *Rheum Dis Clin of North Am* 1994; 17: 907-918.
5. Kawasaki's syndrome. *Pediatrics in Review* 1996; 17: 153-62.
6. Kawasaki's Disease. *Acta Paedr* 1995; 84: 713-5.
7. Rich R. *Clinical and immunology principles and practice*. Mosby 1996.
8. Kawasaki's Disease: Cardiac Sequelae and Management. *Pediatr Ann* 1997; 26: 112-5.
9. The Etiology and pathogenesis of Kawasaki's disease-how are we to an answer? *Curr Op Infect Dis* 1997; 10: 226-232.
10. Passive surveillance for Kawasaki's disease in San Diego Country. *Pediatrics Infect Dis J* 1997; 16: 1015-8.
11. Feigin RC. *Textbook of pediatrics infectious disease*. J. Saunders 1998.
12. Intravenous gamma-globulin treatment and retreatment in Kawasaki's diseases. *Pediatrics Infect Dis J* 1998; 17: 144-8.
13. Kawasaki's Syndrome. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 167-87.
14. Changes in epidemic patterns of Kawasaki's disease in Japan. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 64-6.
15. Demonstration of *Chlamydia pneumoniae* in cardiovascular tissues from children with Kawasaki's Disease. *Pediatr* 1999; 102: 1469-71.
16. Cardiac sequelae in recurrent cases of Kawasaki's Disease comparison between the initial of the diseases and recurrent in the same patients. *Pediatr* 1999; 102: 1469-71.

Dirección para correspondencia:  
Dra. Ma. de Jesús Ambriz Moreno  
Dept. Alergía. INP.  
Insurgentes Sur 3700-C  
E-mail:draambriz@latin mail.com