

Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas

Volumen 13
Volume

Número 3
Number

Septiembre-Diciembre 2004
September-December

Artículo:

Bases inmunológicas actuales de la enfermedad de Kawasaki

Derechos reservados, Copyright © 2004:
Colegio Mexicano de Alergia, Asma e Inmunología Pediátrica, AC

**Otras secciones de
este sitio:**

-  **Índice de este número**
-  **Más revistas**
-  **Búsqueda**

***Others sections in
this web site:***

-  ***Contents of this number***
-  ***More journals***
-  ***Search***



Medigraphic.com



Bases inmunológicas actuales de la enfermedad de Kawasaki

Dr. Jorge Arturo Aviña Fierro,* Dr. Rafael López Bautista,** Dr. José Luis Toro Castro***

RESUMEN

La enfermedad de Kawasaki es una vasculitis sistémica de probable etiología infecciosa con una serie de respuestas inmunológicas en cascada, que producen un cuadro clínico caracterizado por fiebre elevada persistente de más de 5 días de evolución que no responde al manejo médico antipirético o antimicrobiano, y que se acompaña de por lo menos 4 de los siguientes criterios: conjuntivitis no exudativa, adenopatía cervical no supurada, cambios inflamatorios bucales con severo enrojecimiento y congestión de labios, lengua y orofaringe; erupción eritematosa morbiliforme con importante edema e inflamación en porción distal de las extremidades que posteriormente presenta descamación de la piel a nivel de los dedos. Este trabajo es una revisión de las bases inmunológicas actuales que resume los recientes resultados de las investigaciones reportadas en la literatura médica mundial; su objetivo es proporcionar un panorama de actualidad sobre los nuevos conocimientos que permiten una mejor comprensión en la respuesta inmunológica de la enfermedad de Kawasaki.

Palabras clave: Enfermedad de Kawasaki, vasculitis, respuesta inmunológica.

ABSTRACT

The Kawasaki disease is a systemic vasculitide of probable infectious etiology, that it includes an immune response in cascade with clinical disease characterized by high fever persisting at least five days and the presence of at least four of the following principal features: conjunctival injection without exudates, cervical lymphadenopathy no suppurative, changes in lips and oral cavity, erythema and cracking of lips, strawberry tongue, diffuse injection of oral an pharyngeal mucosae; polymorphous exanthem; changes in extremities like acute erythema and edema of hands and feet with late desquamation of fingertips. This is a review of the immunological bases that summarizes the recent results of medical investigations reported in world-wide literature. The objective is to provide an up to date of these new knowledges, to allow a better understanding of the immune response of the Kawasaki disease.

Key words: Kawasaki disease, vasculitide, immune response.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Kawasaki es una vasculitis sistémica que afecta principalmente arterias de mediano calibre y

produce afectación de diferentes órganos y tejidos por infiltración de células inflamatorias. Fue descrita inicialmente en 1961 en Japón por el Dr. Kawasaki, como un "síndrome ganglionar mucocutáneo". Actualmente la frecuencia más alta se reporta en el grupo poblacional de niños menores de 5 años; en Estados Unidos y Europa es de 10 casos/100,000 niños, y en Latinoamérica de 3 casos/100,000 niños en ese grupo de edad. Los pacientes con cuadro clásico presentan fiebre de evolución prolongada refractaria al tratamiento antipirético, conjuntivi-

* Pediatra Alergólogo. Hospital de Zona IMSS 14, Guadalajara.

** Médico Pediatra. Hospital de Zona IMSS 14, Guadalajara.

*** Pediatra Hematólogo. Hospital Civil SSA, Guadalajara.



tis severa no exudativa, boca con cambios inflamatorios, labios enrojecidos y fisurados, hiperemia faríngea y lengua aframbuesada (*Figura 1*); hay importante adenopatía cervical no supurativa, existe una erupción cutánea tipo exantema polimorfo de distribución generalizada, extremidades con eritema palmar o plantar y angioedema distal (*Figura 2*); finalmente el paciente puede presentar trombosis y desarrollar aneurismas coronarios. El cuadro atípico o incompleto se aplica a pacientes que sólo reúnen cuatro criterios diagnósticos además de fiebre (*Cuadro I*).¹

ETIOLOGÍA

La etiología no ha sido dilucidada pero se sugiere un probable agente infeccioso que desencadena las alteraciones inmunológicas que presenta la enfermedad,



Figura 1. Cambios no ulcerativos en labios y mucosa de la bucofaríngea.



Figura 2. Marcada congestión inflamatoria con edema y eritema en mano.

Cuadro I. Criterios diagnósticos de "American Heart Association".

Fiebre de más de 5 días sin causa aparente y al menos 4 de los siguientes criterios clínicos:

1. Congestión no exudativa de la conjuntiva bulbar
2. Alteraciones orofaríngeas: labios congestivos y fisurados, hiperemia faríngea, lengua aframbuesada
3. Extremidades con eritema, angioedema y posterior descamación periungueal
4. Exantema polimorfo
5. Adenopatías cervicales agudas no supurativas

Cuadro II. Fases clínicas de la enfermedad de Kawasaki.

Fase I: periodo agudo del proceso, comprende los primeros 10 días de las manifestaciones clínicas.

Fase II: remisión de la sintomatología pero con riesgo de desarrollar arteritis y afección coronaria, del día 11 al 21 de evolución

Fase III: periodo de convalecencia, se extiende hasta 3 semanas después del inicio de la enfermedad.

las observaciones que respaldan la posibilidad de un microorganismo son: naturaleza aguda del proceso, presentación predominante en niños, brotes estacionales y limitación posterior del problema que evidencia una resistencia inmunitaria que evita la recidiva.² Se ha postulado un microorganismo productor de antígenos que coloniza las mucosas digestivas en individuos genéticamente susceptibles que no han tenido contacto previo con dicho agente infeccioso y por tanto no poseen inmunidad con anticuerpos específicos. La toxina proteica entra a través de las mucosas y activa una gran población de leucocitos T y células B policlonales mediante su unión en puente con los antígenos de los leucocitos humanos tipo HLA-II y el receptor para antígenos de los leucocitos T (TCR).³ Las proteínas toxigénicas facilitarán el reconocimiento de antígenos endoteliales y la formación de anticuerpos contra ellos, principalmente contra la proteína 70 kDa en las células del músculo liso vascular; además se ha encontrado que los monocitos y los neutrófilos muestran expresión de la molécula CD14, receptor de endotoxinas (*Cuadro II*).⁴

BASES DE LA RESPUESTA INMUNOLÓGICA

La estimulación inmunológica realizada por el superantígeno genera una extensa producción de citocinas y un aumento en el número de linfocitos T portadores de un receptor superficial específico. La estimulación de lin-



focitos circulantes es masiva y las células T activadas liberarán grandes cantidades de citocinas proinflamatorias, apareciendo en forma temprana una producción incrementada de interleucina IL-17, proteasa de serina producida por los leucocitos T CD4 activados, induciendo la producción en hepatocitos y fibroblastos de la interleucina IL-6, factor estimulante de la secreción de inmunoglobulinas por las células plasmáticas, esta citocina guarda un curso paralelo al proceso febril como respuesta a la lesión de los tejidos y además favorece la trombocitosis. Existen importantes incrementos en la producción de interleucina IL-1 que actúa como factor activador de leucocitos y pirógeno endógeno, además se eleva el factor de necrosis tumoral TNF-alfa, que refuerza las acciones de IL-1, es pirógeno e incrementa en el endotelio vascular la producción de quimiocinas y la expresión de moléculas de adherencia, activando a los polimorfonucleares y estimulando la producción de interferón beta.⁵ Estos factores determinan fiebre muy elevada, prolongada y severa. Los niveles de la matriz metaloproteinasa MMP-9 así como del inhibidor tisular de metaloproteinasa TIMP-1 se elevan durante la fase febril de la enfermedad.⁶

Los macrófagos activados producen interleucina IL-15 que tiene múltiples acciones: induce la proliferación de células T CD4 y CD8, la maduración de las células B y la acción de citotoxicidad de las células asesinas naturales NK.⁶ Se ha observado una inducción selectiva de quimiocinas que son citocinas que facilitan migración, reclutamiento y ubicación de las diferentes poblaciones de leucocitos, estimulan degranulación y activan la angiogénesis. Hay una respuesta mixta de células T ayudadoras (T-helper) con incremento en la producción de una quimosina alfa como CXCL10 que atrae células Th1 y NK, y de una quimiocina beta como CCL2, quimioatrayente de monocitos y Th2. Esta notable activación de células B y T se refleja en la afección ganglionar, manifestada principalmente por adenopatías cervicales que muestran un incremento estructural en el endotelio de las vénulas poscapilares asociándose con una hiperplasia reticulocítica.⁷

VASCULITIS

Las células plasmáticas infiltran a nivel vascular y no vascular los tejidos, los linfocitos B periféricos disminuyen en cantidad revelando que la infiltración es selectiva en tejidos y órganos específicos, produciendo lesiones como la conjuntivitis y la afección de labios y boca. Hay vasculitis y perivasculitis de los vasos pequeños que posteriormente se extiende a los de mayor calibre, con infiltración de eosinófilos que se acumulan en las lesiones vasculares, los niveles que llegan a alcanzar los eosinófilos son hasta del 15% del total de las células infiltradas en estas zonas.⁸ El daño vascular se aprecia

inicialmente en la capa íntima y está definido por acumulación de mononucleares, engrosamiento de la pared de los vasos y posteriormente un infiltrado linfocítico en la cara luminal vascular que puede progresar hacia una necrosis fibrinoide, el paciente manifiesta eritema corporal y angioedema en parte distal de las extremidades. En la capa adventicia se produce un infiltrado inflamatorio mixto que avanza hacia la íntima ocasionando un edema y disrupción de la capa media. El factor vascular de crecimiento endotelial (VEGF) es una citocina multifuncional que tiene un papel activo en la angiogénesis y la permeabilidad vascular interactuando con las tirosinocinasas endoteliales y ha mostrado incremento en la fase aguda de la enfermedad en plasma y a nivel del tejido cardíaco.⁹

Las moléculas de adhesión celular producen una elevación de selectinas, lectinas que seleccionan los leucocitos que viajan en el torrente circulatorio y los aproximan al endotelio para su migración a los tejidos. La selectina E es activadora del endotelio y permite la adherencia de polimorfonucleares, eosinófilos y macrófagos, se encuentra muy elevada en la fase aguda; luego se incrementa la selectina P de expresión en plaquetas y en endotelio vascular que además de tener las acciones de la selectina E, también estimula trombosis; tiene un importante rol en la respuesta de la fase subaguda de la enfermedad.¹⁰ Finalmente en el periodo de convalecencia el aumento principal es de selectina L o receptor de alojamiento de los linfocitos que permite que se adhieran al endotelio y pasen desde la sangre hacia los órganos linfoides.¹¹

En piel se muestran cambios inespecíficos con edema y dilatación de los pequeños vasos y un discreto infiltrado mononuclear con algunos cambios degenerativos endoteliales. En tejidos más profundos existe un proceso inflamatorio distinto, en el tejido hepático hay infiltrado de neutrófilos a nivel portal con degeneración o edema del epitelio de los conductillos biliares. En intestino se ha podido observar un aumento de linfocitos T CD4 y de células epiteliales, existe además alteraciones en los miocitos con desorganización, mostrando además ramificación anormal e hipertrofia.

CORONARIOPATÍA

La agregación plaquetaria se encuentra muy incrementada y lleva finalmente a trombocitopenia que puede asociarse a un riesgo incrementado en desarrollo de aneurisma en arteria coronaria e infarto de miocardio con coagulopatía de consumo (*Figura 5*). La lesión vascular coronaria es consecuencia del aumento de las respuestas proinflamatorias y protrombóticas inducidas por las citocinas y por la expresión de los neoantígenos en el endotelio.¹² Los estudios histoquímicos demuestran que varios factores del crecimiento vascular inter-



vienen en la formación de las lesiones en arterias coronarias. Inicialmente los neutrófilos están presentes en cantidades importantes, pero el infiltrado rápidamente cambia hacia células mononucleares, linfocitos T CD8 y macrófagos, produciendo un rápido incremento de células plasmáticas productoras de IgA con infiltración de las células inmunes en las capas íntima y adventicia.¹³ Hay presencia de anticuerpos IgM dirigidos contra las células endoteliales y producción de anticuerpos antienotelio, que al reaccionar con el antígeno inducirán una arteritis coronaria y la formación de aneurismas. La complicación más importante de la enfermedad es la afección cardíaca que puede producir pericarditis, infarto de miocardio, aneurismas ventriculares y alteraciones valvulares.¹⁴ Un tercio de los pacientes desarrollan aneurisma coronario, estos pacientes suelen tener anticuerpos anticardiolipina que causan activación del endotelio con elevaciones muy importantes de IgM e IgA.¹⁵

Aunque el óxido nítrico tiene un factor vasoprotector, en cantidades masivas causa una degeneración de la pared arterial, afectando la inflamación las tres capas de los vasos; la expresión del incremento de sintetasa de óxido nítrico desde leucocitos en sangre periférica revela inmunorreactividad que permite que monocitos y macrófagos infiltren la pared de los vasos y se desarrollen aneurismas, además los eosinófilos se acumularán preferentemente en la microcirculación.^{16,17} El factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) actúa sobre neutrófilos y éstos producen elastasas que lesionan el endotelio coronario, además existe una elevación sérica de la molécula de adhesión intercelular ICAM-1 que reacciona con integrinas de acción tardía tipo beta-1 (VLA).¹⁸ Las complicaciones más importantes de la afectación cardíaca son: pericarditis, alteraciones valvulares, aneurismas ventriculares e infarto de miocardio, existiendo una relación con el factor ligando CD40.¹⁹

TRATAMIENTO

El ácido salicílico actúa implicándose en la transcripción de factor NF-kappa B, interfiriendo en el mecanismo aludido en la enfermedad de mediación por células inmunológicas atraídas a los sitios de inflamación después de la extravasación y liberación de enzimas que provocan una remodelación vascular, adelgazando el endotelio y acelerando la formación de procesos aneurismáticos. Además el ácido salicílico disminuye y previene la formación de trombosis y sobre todo produce una disminución de las moléculas de adhesión durante el proceso inflamatorio. Las dosis iniciales son de 100 mg/kg/día, vía oral durante 14 días en que se utiliza como antiinflamatorio, luego se disminuye a una dosificación de 5 mg/kg/día, como antiagregante plaquetario durante 3 meses.²⁰

El tratamiento definitivo es el uso de gammaglobulina inmune parenteral en dosis de 2 g/kg para infusión endovenosa en 12 horas, reduce la respuesta inflamatoria por la acción anticitocina ejercida por los anticuerpos.²¹ La IgG puede realizar el bloqueo de la interleucina IL-6 y disminuye el ligando CD40, así como de selectina E y de selectina P. Se ha determinado que el uso más apropiado de gammaglobulina es entre el quinto y noveno día del curso de la enfermedad.²² En los casos refractarios al manejo se han obtenido adecuados resultados con la utilización de infliximab, que es un potente bloqueador de la sobreproducción de factor de necrosis tumoral alfa.²³

BIBLIOGRAFÍA

1. Brogan PA, Bose A, Burgner D, Shingadia D, Tulloh R, Michie C, et al. Kawasaki disease: an evidence based approach to diagnosis, treatment and proposal for future research. *Arch Dis Child* 2002; 86: 286-90.
2. Meissner HC, Leung DY. Kawasaki syndrome: where are the answers? *Pediatrics* 2003; 112: 672-5.
3. Meissner HC, Leung DY. Superantigens, conventional antigens and the etiology of Kawasaki syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 91-4.
4. Suzuki H, Noda E, Miyawaki M, Takeuchi T, Uemura S, Koike M. Serum levels of neutrophil activation cytokines in Kawasaki disease. *Pediatr Int* 2001; 43: 115-9.
5. Sohn MH, Noh SY, Chang W, Shin KM, Kim DS. Circulating interleukin 17 is increased in the acute stage of Kawasaki disease. *Scand J Rheumatol*. 2003; 32: 364-6.
6. Chua PK, Malish ME, Yu Q, Yanagihara R, Yamamoto KS, Nerurkar VR. Elevated levels of matrix metalloproteinase 9 and tissue inhibitor of metalloproteinase 1 during the acute phase of Kawasaki disease. *Clin Diagn Lab Immunol* 2003; 10: 308-14.
7. Jang GC, Kim HY, Ahn SY, Kim DS. Raised serum interleukin 15 levels in Kawasaki disease. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 264-6.
8. Shikishima Y, Saeki T, Matsuura N. Chemokines in Kawasaki disease: measurement of CCL2, CCL22 and CXCL10. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2003; 21: 139-43.
9. Terai M, Yasukawa K, Honda T, Jibiki T, Hirano K, Sato J, Ishiwada N, Seguchi M, Ueda S, Kohno Y. Peripheral blood eosinophilia and eosinophil accumulation in coronary microvessels in acute Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 777-81.
10. Suzuki H, Muragaki Y, Uemura S, Takeuchi T, Minami T, Shibura S, Ohshima A, Yoshikawa N. Detection of auto-antibodies against a 70 kDa protein derived from vascular smooth muscle cells in patients with Kawasaki disease. *Eur J Pediatr* 2002; 161: 324-9.
11. Biezeveld MH, Kuipers IM, Geissler J, Lam J, Ottenkamp JJ, Hack CE, Kuijpers TW. Association of mannose-binding lectin genotype with cardiovascular abnormalities in Kawasaki disease. *Lancet* 2003; 361: 1268-70.
12. Furui J, Ishii M, Ikeda H, Muta H, Egami K, Sugahara Y, Hime-no W, Akagi T, Kato H, Matsuishi T. Soluble forms of the selectin family in children with Kawasaki disease: prediction for coronary artery lesions. *Acta Paediatr* 2002; 91: 1183-8.
13. Takeshita S, Kawase H, Shimizu T, Yoshida M, Sekine I. Increased production of serum IgA-class antibody to lipid A in Kawasaki disease. *Pediatr Int* 2002; 44: 5-11.



14. Rowley AH, Shulman ST, Spike BT, Mask CA, Baker SC. Oligoclonal IgA response in the vascular wall in acute Kawasaki disease. *J Immunol* 2001; 166: 1334-43.
15. Gupta J, Johann-Liang R, Bussel JB, Gersony WM, Lehman TJ. Elevated IgA and IgM anticardiolipin antibodies in acute Kawasaki disease. *Cardiology* 2002; 97: 180-2.
16. Khajoo V, Kariyazono H, Ohno T, Ihara K, Mizuno Y, Kusahara K, Hara T. Inducible and endothelial constitutive nitric oxide synthase gene polymorphisms in Kawasaki disease. *Pediatr Int* 2003; 45: 130-4.
17. Yu X, Hirono KI, Ichida F, Uese KI, Rui C, Watanabe S, Watanabe K, Hashimoto I, Kumada T, Okada E, Terai M, Suzuki A, Miyawaki T. Enhanced iNOS expression in leukocytes and circulating endothelial cells is associated with the progression of coronary artery lesions in acute Kawasaki disease. *Pediatr Res* 2004; 55: 688-94.
18. Samada K, Igarashi H, Shiraishi H, Hatake K, Momoi MY. Increased serum granulocyte colony-stimulating factor correlates with coronary artery dilatation in Kawasaki disease. *Eur J Pediatr* 2002; 161: 538-41.
19. Wang CL, Wu YT, Liu CA, Lin MW, Lee CJ, Huang LT, Yang KD. Expression of CD40 ligand on CD4+ T-cells and platelets correlated to the coronary artery lesion and disease progress in Kawasaki disease. *Pediatrics* 2003; 111: 140-7.
20. Chua PK, Yanagihara R, Melish ME, Nerurkar VR. Modulation of adhesion molecules and monocyte chemoattractant protein by tumor necrosis factor-alpha and salicylic acid in primary human coronary artery endothelial cells. *Cell Mol Biol* 2003; 49: 1157-66.
21. Gupta M, Noel GJ, Schaefer M, Friedman D, Bussel J, Johann-Liang R. Cytokine modulation with immune gamma-globulin in peripheral blood of normal children and its implications in Kawasaki disease treatment. *J Clin Immunol* 2001; 21: 193-9.
22. Muta H, Ishii M, Egami K, Furui J, Sugahara Y, Akagi T, Nakamura Y, Yanagawa H, Matsuishi T. Early intravenous gamma-globulin treatment for Kawasaki disease: the nationwide surveys in Japan. *J Pediatr* 2004; 144: 496-9.
23. Weiss JE, Eberhard BA, Chowdhury D, Gottlieb BS. Infliximab as a novel therapy for refractory Kawasaki disease. *J Rheumatol* 2004; 31: 808-10.

Dirección para correspondencia:
Dr. Jorge Arturo Aviña Fierro.
Alberto Cossío 1432,
Huentitán El Alto.
Tel. 33-3674-3701.
Guadalajara 44390.
avinafie@terra.com.mx