



## Síndrome de Kawasaki

Dra. Gabriela Treviño Garza\*, Dr. Víctor Hernández Bautista\*\*

### HISTORIA

- 1871. Primer caso en literatura compatible con SK
- 1961. Tomisaku Kawasaki, primer caso en un niño de 4 años en Japón
- 1967. Reporte de 50 casos en 6 años
- Síndrome febril agudo caracterizado por afec-  
ción ganglionar y mucocutánea



Dra. Marian Melish

- Noboru Tanaka y Takajiro Yamamoto reportan secuelas a largo plazo de enfermedad de Kawasaki
- 1970. Identificación por autopsia de casos complicados por aneurismas coronarios
- 1974. Relación de sd. de Kawasaki y afección coronaria

- 1970. Comité de Estudio de MLNS
- 1971. Primer caso descrito en Hawái
- 1974. Primer caso descrito en EUA



\* Ponente.

\*\* Asesor.

Servicio de Inmunología Clínica,  
Instituto Nacional de Pediatría.



- 1984. Reporta el beneficio del uso de GGIV
- 1986. Estudio multicéntrico de prevalencia de aneurismas coronarios en tx con GGIV



*Dr. M Furusho*

#### ENFERMEDAD DE KAWASAKI

- Vasculitis de vasos de mediano calibre, de etiología desconocida, caracterizada por fiebre, exantema, linfadenopatía y afección mucocutánea
- Su principal complicación y causa de morbi-mortalidad es la formación de aneurismas coronarios y las complicaciones subyacentes

#### EPIDEMIOLOGÍA

- Ha sido reportado en todos los grupos raciales y étnicos
- Edad pediátrica
- Menores de 5 años en el 85% de los casos
- Infrecuente en menores de 6 meses y mayores de 8 años
- Mayor incidencia de aneurismas coronarios

Incidencia anual variable:

- 3/100,000 niños en Sudamérica
- 134/100,000 en Japón (1/150 niños)
- 135/100,000 niños en Hawaí (japoneses)

#### ETIOLOGÍA

Agente infeccioso

- Brote estacional en invierno y primavera
- Incidencia variable por regiones
- Epidemias: Japón (1979, 1982, 1986)
- Escasa frecuencia en menores de 3 meses y adultos – anticuerpos protectores

Agente infeccioso

Bacteriano

- *Propionibacterium, Staphylococcus, Streptococcus y Chlamydia*

Virus

- Epstein-Barr, parvovirus y retrovirus
- Coronavirus

No se han demostrado en forma consistente

#### SUPERANTÍGENO

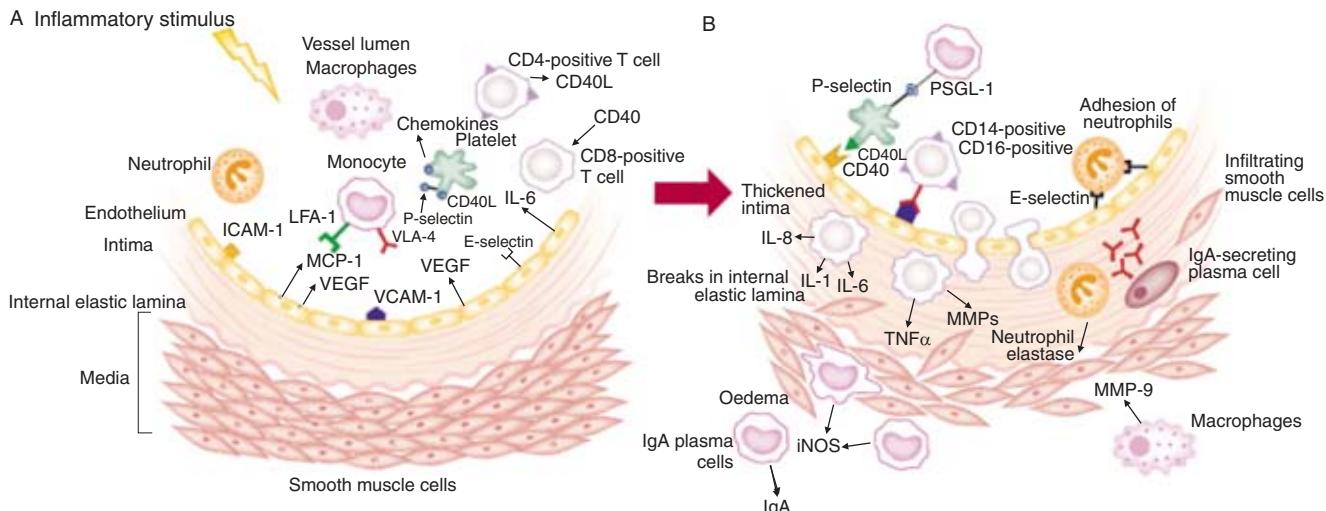
- Toxina 1 del Sd de choque tóxico (*Staphylococcus aureus*)
- Endotoxina A pirogénica (*Streptococcus*)
- Endotoxina C pirogénica (*Streptococcus*)
- Activación de la respuesta inmune y perpetuación de la respuesta ante antígenos propios
- Estado proinflamatorio

■ >100 □ 50-100 ■ 10-50 □ <10 □ Desconocido





## Patogénesis



## PATOGENIA

- 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
- Incremento de IL1 $\alpha$ , TNF $\alpha$ , IL6, IL2 y disminución TGF $\beta$ , INF $\gamma$
- Disminución de células T reguladoras (CD4+ CD25+Foxp3)

## ENFERMEDAD DE KAWASAKI

- El diagnóstico es principalmente clínico y se establece con la presencia de fiebre de más de cinco días de evolución y cuatro de los otros cinco criterios diagnósticos principales

## CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

### Criterios de Dr. Kawasaki

#### Fiebre

- 1 a 2 semanas  
No responde a antibiótico

#### Conjuntivitis bilateral

#### Cambios en labios y cavidad oral

- Labios secos, rojos y fisurados  
Lengua en frambuesa  
Eritema mucosa oral y faríngea

#### Cambios en extremidades

- Eritema en palmas y plantas

Edema indurado  
Descamación periungueal

### Exantema polimorfo

Adenomegalias cervicales

### Criterios de AHA

**Fiebre** de 5 días de duración

Presencia de 4 de los siguientes hallazgos:

### Cambios en extremidades

Agudo: Eritema y/o edema de palmas y plantas  
Subagudo: Descamación periungueal

#### Exantema polimorfo

- Eritema conjuntival bilateral**  
**Cambios en labios o cavidad oral**  
**Linfadenopatía cervical**

Descartar otras causas de la sintomatología

## FIEBRE

- Generalmente elevada (mayor de 40°C) y de difícil control
- El primer día de fiebre es considerado el primer día de la enfermedad, sin embargo algunos pacientes pueden desarrollar uno o más síntomas antes de la aparición de la fiebre
- La duración de la fiebre es de 1 a 2 semanas en ausencia de tratamiento, pero puede durar hasta 3 ó 4 semanas

## AFECCIÓN DE LABIOS Y CAVIDAD ORAL

- Mucosa seca



- Fisuras labiales
- Mucosa oral y faríngea eritematosas
- Prominencia de las papilas linguales (lengua en frambuesa)



#### INYECCIÓN CONJUNTIVAL

- La conjuntivitis o inyección conjuntival afecta principalmente la porción bulbar y generalmente no hay secreción
- Se asocia a uveítis anterior



#### LINFADENOPATÍA CERVICAL

- 50 a 75% de los casos
- Ganglios linfáticos del triángulo anterior con > 1.5 cm



#### EXANTEMA

- 90% de los niños presentan exantema en la fase aguda febril
- Tronco y extremidades
- Maculares, papulosas, morbiliforme, urticaria-nas, eritema multiforme
- No suele ser vesiculoso o ampolloso



- Erupción perineal
- 67% de pacientes en un estudio de 58 niños de 2 meses a 11 años





#### CAMBIOS EN LAS EXTREMIDADES

- Eritema e induración de manos y pies



- Descamación periungueal



#### OTROS DATOS CLÍNICOS

- Cardiovascular:
  - Insuficiencia cardiaca congestiva
  - Miocarditis
  - Pericarditis
  - Regurgitación valvular
- Anormalidades de arterias coronarias
  - Aneurismas de arterias de mediano calibre
  - Fenómeno de Raynaud

#### ANEURISMAS CORONARIOS

- Principal complicación de la enfermedad de Kawasaki
- 15-25% de los pacientes sin tratamiento
- 5% de pacientes con tratamiento tradicional
- Factor pronóstico
- Los cambios patológicos se deben al daño ocasionado por infiltrado inflamatorio
- Inician en los *vasa vasorum* de las arterias coronarias
- Dilatación leve – 5 mm
- Dilatación moderada – 5 a 8 mm
- Aneurisma gigante – 8 mm
- Si las lesiones persisten por más de 3 meses después de la enfermedad aguda se debe continuar tratamiento con aspirina o dipiridamol

#### OTRAS MANIFESTACIONES

- Sistema musculoesquelético
  - Artritis
  - Artralgias
- Sistema gastrointestinal
  - Diarrea, vómitos, dolor abdominal



- Disfunción hepática
- Edema de pared intestinal
- Sistema nervioso central
  - Irritabilidad extrema
  - Meningitis aséptica
  - Hipoacusia neurosensorial
- Genitourinarios
  - Uretritis, meatitis
- Uveítis anterior
- Eritema y descamación inguinal
- Eritema e induración de cicatriz de BCG



Eritema en cicatriz de BCG

- Eritema en sitio de inoculación de BCG es raro pero específico en la enfermedad de Kawasaki
- Útil en comunidades donde la aplicación de BCG es universal
- Reactividad cruzada entre la proteína de choque térmico (HSP) 65 de la micobacteria y la HSP 63 humana

## LABORATORIO

- Leucocitosis (neutrofilia y bandemia)
- Elevación de reactantes de fase aguda ( $\uparrow$ PCR, VSG)
- Anemia
- Trombocitosis después de la primera semana
- Dislipidemia
- Hipoalbuminemia
- Hiponatremia
- Piuria estéril
- Elevación de transaminasas, GGT
- Pleocitosis y leucocitosis en LCR

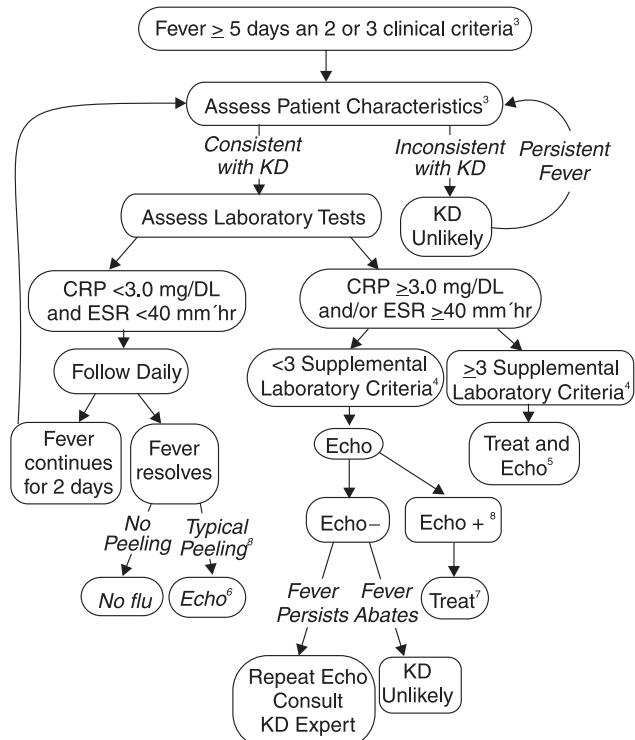
## ENFERMEDAD DE KAWASAKI ATÍPICO

- Los casos que no muestran todos los criterios se diagnostican por la presencia de fiebre y alguno de los cuatro criterios diagnósticos

- Se acompañan con mayor frecuencia de afectación coronaria detectada por ecocardiografía o angiografía coronaria

## Kawasaki atípico

### Evaluation of Suspected Incomplete Kawasaki Disease (KD)<sup>1</sup>



## CASO RECURRENTE DE KAWASAKI

- 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, PCR y plaquetas

- La incidencia EUA < 1%, Hawái 2.3% y en Japón > 4%

## TRATAMIENTO

- Gammaglobulina IV 2g kgdo – dosis única
- Antiagregante plaquetario
- Antiinflamatorio

#### GAMMAGLOBULINA IV

- La eficacia de GGIV administrada en una sola dosis en la fase aguda de la enfermedad de Kawasaki se encuentra bien establecida

#### GGIV

- Estudio japonés con
  - 4,731 niños tratados en día 1 a 4 de fiebre
  - 4,020 niños tratados entre día 5 y 9 de fiebre
- Resultados:
  - La necesidad de dosis adicional de GGIV en el grupo de atención temprana fue mayor que el grupo convencional
  - No hay diferencia en desarrollo de aneurismas coronarios entre los dos grupos
- AHA recomienda iniciar GGIV al día 4 de fiebre en pacientes con enfermedad de Kawasaki

#### ASA

- Dosis antiinflamatoria (80-100 mgkgd)
  - No se ha encontrado relación directa con el pronóstico de desarrollo de aneurismas coronarios
  - Efectos adversos: gastritis, sangrado de tubo digestivo, intoxicación por salicilatos (hipoalbuminemia)
- Dosis antiplaquetaria (3-5 mgkgd)
  - Efecto antiplaquetario y antipirético
- Efecto antitrombótico
- Efecto antipirético
- Menor frecuencia de efectos colaterales

#### ESTEROIDES

- Estudio multicéntrico, prospectivo, randomizado
- Septiembre 2000 – marzo 2005
- 178 pacientes con enfermedad de Kawasaki
  - 88 recibieron GGIV (1gkgd x 2 días)
  - 90 recibieron GGIV + esteroide

#### Resultados:

- Menor incidencia de aneurismas coronarios en pacientes que usaron GGIV y esteroides (al mes 2.2 vs 11.4%)

- La duración de la fiebre fue menor y la disminución de PCR fue más rápida en los pacientes con GGIV y esteroide
- Menor número de recaídas

#### INFILIXIMAB

- Estudio retrospectivo de 17 casos de enfermedad de Kawasaki manejados con infliximab
- Anticuerpo monoclonal químérico (murino/humano) que se une específicamente a TNFα
- Pacientes con fiebre persistente o recurrente 48 h después del uso de GGIV 2 gkg

#### Resultados:

- Fiebre desaparece en 13/16 pacientes
- Los niveles de PCR elevados en todos los pacientes con EK refractaria al tratamiento
- Disminución de la PCR a las 48 h del tratamiento con infliximab
- No efectos colaterales o adversos

#### BIBLIOGRAFÍA

- Yasunori OIY, Shinohara Y, Kobayashi T. A multicenter prospective randomized trial of corticosteroids In primary therapy for Kawasaki disease: clinical course and Coronary artery outcome. *J Pediatr* 2006; 149: 336-41.
- Burns J, Glodé M. Kawasaki syndrome. *Lancet* 2004; 364: 533-544.
- Sinha B, Balakumar T. BCG reactivation: A useful diagnostic tool even for incomplete Kawasaki disease. *Arch Dis Child* 2005; 90: 891.
- Esper F, Shapiro E, Weibel C, Ferguson D. Association between a Novel Human Coronavirus and Kawasaki Disease. *The Journal of Infectious Diseases* 2005; 191: 499–502.
- Tulloh R, Wood L. Coronary artery changes in patients with Kawasaki disease. *Acta Paediatr Suppl* 2004: 446.
- Muta H, Ishii M et al. Early intravenous gamma-globulin treatment for Kawasaki disease: the nationwide surveys in Japan. *J Pediatr* 2004; 144: 496-9.
- Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation* 2004; 110: 2747-2771.
- Lang B. Controversies in the management of Kawasaki disease. *Best Prac and Res Clin Rheum* 2005; 16(3): 427-433.
- Burns J, Mason W et al. Infliximab treatment for refractory Kawasaki syndrome. *J Pediatr* 2005; 146: 662-7.