

Caso clínico**Enfermedad de Kawasaki oligosintomática**

Edmundo Velázquez González,* Alan Cárdenas Conejo,** Susana Esther Maya Aranda,***
Ana Paula Orozco Anahuati****

RESUMEN

La enfermedad de Kawasaki es una vasculitis mediada por la formación de complejos inmunes que se establece en individuos genéticamente predisuestos, probablemente desencadenada por un proceso infeccioso.

Palabras clave: Enfermedad de Kawasaki, vasculitis, complejos inmunes.

ABSTRACT

Kawasaki disease is a vasculitis mediated by immune complexes; it occurs in genetically predisposed individuals and is probably triggered by an infectious process.

Key words: Kawasaki disease, vasculitis, immune complexes.

HISTORIA

La primera descripción de la enfermedad de Kawasaki (EK) fue realizada en 1961 en Japón por el Dr. Tomisaku Kawasaki. Fue considerada de etiología desconocida, benigna, autolimitada y sin secuelas.¹ En 1962 se llevó a cabo una comunicación sobre siete casos clínicos donde se le llamó «síndrome febril no-escarlatina con descamación» y, en 1964, con 22 casos clínicos más, se le nombró «síndrome mucocutáneo ocular».¹ En 1965, el Dr. Noburu Tanaka realizó la autopsia de un niño que falleció de forma súbita con este diagnóstico, y descubrió que coexistía con trombosis coronaria.²

La primera publicación, ya con el nombre de EK, fue escrita en 1967² por el Dr. Tomisaku Kawasaki, quien

informó de 50 casos clínicos y estableció los criterios diagnósticos. Este artículo generó controversia en relación con su asociación con cardiopatía.

En 1968, el Dr. Takajiro Yamamoto dio a conocer una serie de casos de EK en donde detectó que 11 de 23 pacientes (48%) desarrollaron anormalidades electrocardiográficas, con lo que estableció que la afección cardiaca era común.³ La primera publicación en inglés fue realizada por T. Kawasaki en 1974 en la revista *Pediatrics*,⁴ donde la denominó «síndrome mucocutáneo ganglionar». En 1970, Tanaka y colaboradores, al igual que otros autores japoneses,¹ establecieron el vínculo entre las formas fatales de la poliarteritis nodosa infantil y las formas severas de la EK, considerándolas diferentes manifestaciones de una misma enfermedad, lo cual fue confirmado en 1977 por Landing y Larson,⁵ quienes concluyeron que estos dos padecimientos son indistinguibles desde el punto de vista anatomo-patológico.

EPIDEMIOLOGÍA

La EK es la primera causa de cardiopatía adquirida infantil en países desarrollados. Su incidencia es variable; en Japón es de 90 casos por cada 100,000 y en los EUA oscila entre seis y 15 por cada 100,000. Así mismo, en los EUA predomina en asiáticos sobre caucásicos y

* Exjefe del Servicio de Dermatología Pediátrica del Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI.

** Médico adscrito del Servicio de Genética de la UMAE, Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI.

*** Dermatopatóloga.

**** Residente de tercer año de Dermatología.

afroamericanos. Es más frecuente en hombres 1.4:1; el 80% de los casos se observa en menores de ocho años, y más de la mitad en menores de cinco. Predomina en primavera y el inicio del verano.

ETIOLOGÍA

La etiología de la EK es aún desconocida. Actualmente se sugiere que se trata de una vasculitis mediada por la formación de complejos inmunes que se establece en individuos genéticamente predisponentes, probablemente desencadenada por un proceso infeccioso.

Teoría genética

Los siguientes hallazgos apoyan esta teoría:

- Mayor incidencia de casos en Japón, en comparación con los países de Occidente.⁶
- Los hermanos de niños afectados tienen 10 veces más riesgo de desarrollar el padecimiento.⁷
- Múltiples investigaciones previas han asociado a la EK con mutaciones en los cromosomas, la mayoría de ellas basadas en la expresión genética antes y después de administrar inmunoglobulina intravenosa, único tratamiento que ha demostrado ser efectivo.
- Dentro de los cambios más importantes, el gen *ITPKC* (cinasa C de 1, 4, 5 trifosfato inositol), localizado en el cromosoma 19q13.2, en el que la presencia del alelo C (IVS1, G/C) produce una hiperreactividad inmunitaria con sobreactivación de linfocitos T mediante la vía de señalización Ca (2+)/NFAT, se asocia a susceptibilidad de desarrollar la enfermedad con aneurismas en las arterias coronarias.⁸
- La mutación de *CD40LG* (ligando del antígeno CD40), localizado en el cromosoma Xq26.3, se vincula con la presencia de lesiones en las arterias coronarias debidas al cambio de la adenina por guanina en el nucleótido 121 del intrón 4 (IVS4+121A-G), lo cual causa la sobreexpresión de proteínas en linfocitos T en varones afectados, comparados con individuos sanos. Se sugiere que esto podría ser la explicación de la afección predominante en el sexo masculino.⁹ Dicho hallazgo tuvo como base el estudio realizado por Wang y su grupo, quienes detectaron expresión aumentada de dicho ligando en los linfocitos CD4 y CD8 y la disminución importante de éstos después del empleo de inmunoglobulina intravenosa.¹⁰

Se requieren más investigaciones para determinar una asociación causal; se encuentran en proceso mu-

chas de ellas, incluyendo la asociación con *CASP3*¹¹ y otros genes involucrados en la homeostasis vascular (VEGF y angiopoyetinas).¹²

Teoría infecciosa

Los elementos que sustentan la etiología infecciosa son:

- La incidencia variable por regiones.
- Que puede originar epidemias.
- Su presentación con menos de un mes de diferencia entre hermanos.
- Su baja frecuencia en menores de seis meses, así como en niños mayores de ocho años y adultos, sugiere la intervención de un agente infeccioso al cual las personas mayores son inmunes y del que los lactantes están protegidos por los anticuerpos maternos.

En contra de la etiología infecciosa se encuentra el hecho de que aún no se ha comprobado que exista contagio persona a persona, aunque se sugiere que podría haber una infección subclínica que se manifiesta solamente en ciertos individuos predisponentes.¹³⁻¹⁵

Se le ha relacionado con múltiples virus (parvovirus B19, citomegalovirus, Epstein-Barr,¹⁵ herpes y sarampión, entre otros), sin demostrarse realmente su asociación causal. También se le ha vinculado con bacterias: *Mycoplasma pneumoniae*, *Propionibacterium acnes*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Yersinia pseudotuberculosis* y meningococo, entre otras.¹⁶ Se ha sugerido que algunos de estos microorganismos activan la vía de la interleucina 17.¹⁷

Otras bacterias estudiadas son el estafilococo y el estreptococo debido a la similitud del cuadro clínico con el síndrome de choque tóxico, el cual cursa con fiebre, enantema y erupción cutánea con escama. Se sugiere que también podría participar un mecanismo inmunológico mediado por superantígenos. De manera similar, la escarlatina, enfermedad estreptocócica mediada por toxinas, tiene síntomas en común con la EK. Además, ambas responden al tratamiento con Ig IV.^{1,14}

CUADRO CLÍNICO

La evolución clínica se divide en tres fases: aguda, subaguda y convalecencia.

El diagnóstico de EK es clínico y no existen estudios de laboratorio específicos; sin embargo, si es que se decide realizarlos, ayudan a predecir el riesgo de complicaciones.

El principal criterio diagnóstico es fiebre que persiste al menos cinco días, más la presencia de al menos cuatro de los signos y síntomas que se mencionan en el **cuadro I**. Debemos recordar que existen niños que no cumplen con lo anterior y debutan con enfermedad coronaria.

Si presentaran fiebre persistente y menos de cuatro criterios, pueden ser catalogados como EK. Si sólo cursan con anomalías coronarias demostrables por ecocardiografía o coronariografía,¹⁶ se le denomina «EK atípica o incompleta».^{13,18}

La fiebre generalmente es alta, persistente y no responde a antipiréticos.

El exantema puede ser macular, morbiliforme, escarlatiniforme, parecido a eritema multiforme o eritematoescamoso. Aunque con menor frecuencia, se han descrito lesiones urticarianas, micropustulares e, incluso, eritrodermia.¹⁹ Se ha observado que este exantema tiene acentuación en el área del periné.²⁰

El edema doloroso y el eritema en manos y pies se observan en la fase aguda. La escama en estas zonas generalmente se desarrolla en la fase de convalecencia. En la mayoría de los casos se ubica en la región periumgueal; sin embargo, dependiendo de la gravedad del cuadro, puede abarcar la totalidad de manos y pies.

Otros hallazgos clínicos son irritabilidad, dolor abdominal, náuseas y vómito. También puede cursar con uretritis con piuria estéril (70%), disfunción hepática leve (40%), artralgias y artritis (10-20%), meningitis aséptica (25%) y, en algunos casos, se ha observado sordera neurosensorial transitoria que puede estar relacionada con el uso de ácido acetilsalicílico.²¹

CUADRO I. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA ENFERMEDAD DE KAWASAKI.

- Extremidades:
 - Fase aguda: eritema y edema de manos y pies.
 - Fase convaleciente: escama en dedos.
- Exantema polimorfo.
- Inyección conjuntival (bilateral, no dolorosa y sin exudado).
- Eritema y fisuras en los labios, lengua en fresa, inyección difusa de la mucosa oral o faríngea.
- Linfadenopatía cervical (≥ 1.5 cm, usualmente unilateral).

Tomado de: Prego. Enfermedad de Kawasaki. Arch Pediatr Urug. 2003; 74: 99-113.

El diagnóstico diferencial se debe realizar con otras enfermedades exantemáticas, estafilodermias, estreptodermias o farmacodermias.

El porcentaje de afección coronaria en niños no tratados es hasta del 20%. Los pacientes con mayor riesgo de desarrollar aneurismas coronarios son los menores de un año y mayores de ocho, aparecen entre la primera y cuarta semanas del inicio del cuadro clínico, predominan en el sexo masculino, coexisten con fiebre que dura más de 10 días y persistencia de anomalías en estudios de laboratorio a pesar del tratamiento con inmunoglobulina IV. También se pueden acompañar de aneurismas de grandes arterias (iliaca, femoral y renal), miopericarditis, derrame pericárdico (20-40%), insuficiencia cardiaca (< 5%), regurgitación mitral y aórtica. La miocarditis generalmente se resuelve al ceder la fiebre.¹⁴

En aquellos individuos con ectasia o leve dilatación coronaria, las dimensiones de las arterias coronarias generalmente regresan a la normalidad después de seis a ocho semanas del inicio de los síntomas.⁶

El 50% de los aneurismas coronarios no gigantes pueden sufrir regresión en los siguientes dos años, aunque este proceso se acompaña de estenosis causada por fibrosis de la pared del vaso.⁶

Los aneurismas coronarios pueden ser asintomáticos y dar indicios hasta dos décadas después, manifestándose como isquemia cardiaca. Con esto se enfatiza la importancia de realizar un diagnóstico y tratamiento correctos y oportunos.²²

TRATAMIENTO

En la fase aguda, el abordaje está dirigido a reducir el proceso inflamatorio a nivel cardiaco y de arterias coronarias. Una vez pasada esta fase, el objetivo es disminuir el riesgo de trombosis coronaria. Se debe indicar al paciente reposo absoluto durante este periodo.⁶

Se administra ácido acetilsalicílico. La dosis inicial es de 80-100 mg/kg/día en cuatro dosis hasta cuatro días posteriores a la desaparición de la fiebre, cuando se reduce la dosis a 3-5 mg/kg/día.

Con la aplicación de inmunoglobulina IV en los primeros cinco días de iniciado el cuadro se ha observado disminución del riesgo de daño coronario.²³ Se indica a razón de 2 g/kg en dosis única, con infusión lenta (10-12 horas). Debe iniciarse en forma precoz, pues su eficacia es dudosa después del décimo día de aparición de los síntomas. En caso de no presentar mejoría, se puede dar una nueva dosis.

Aún se necesitan más estudios para determinar el uso de esteroides,²⁴ ciclosporina e infliximab,²⁵ entre otros.

Se debe solicitar interconsulta al servicio de cardiología. Existen guías clínicas en donde estratifican al enfermo de acuerdo con el riesgo individual y, con base en esto, se emiten recomendaciones en cuanto a procedimientos diagnósticos, tratamiento antiplaquetario o anticoagulante, actividad física y seguimiento.²⁶

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo masculino, de tres años de edad, sin antecedentes de importancia para su padecimiento actual; acudió a consulta por un cuadro de seis días de evolución caracterizado por la presencia de fiebre y, un día después, la aparición de «granitos» (a decir de la madre) en todo el cuerpo, así como costras en

los labios. Cuatro días más tarde notó la presencia de escama en manos y pies. En la exploración física se observó una dermatosis diseminada a cabeza, tronco y extremidades. De la primera afectaba la cara en la región centrofacial y los labios; del segundo, el tórax y abdomen en ambas caras, así como la zona del pañal; de las tercera, brazos, antebrazos y manos, así como muslos, piernas y pies. La dermatosis tenía un aspecto polimorfo. En la cara presentaba discreto eritema; en los labios, fisuras y costras hemáticas (**Figuras 1 y 2**); en el resto del cuerpo, eritema, pápulas eritematosas y



Figura 1. Afectación de labios y lengua, eritema, exulceraciones y costras hemáticas en los labios.



Figura 3. Exantema en el tronco con escama color café en bloque.



Figura 2. Enantema en la lengua.



Figura 4. Eritema y pústulas en el pie.

escama fina, de predominio en la zona del pañal (**Figura 3**). A nivel de los pies se observó escama fina (**Figura 4**).

Se solicitaron exámenes de laboratorio de rutina, así como la realización de electro- y ecocardiograma, los cuales fueron reportados, todos, dentro de límites normales.

COMENTARIO

El niño fue evaluado por el Servicio de Cardiología Pediátrica del Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI, en donde se descartó afección coronaria. Se concluyó que este caso debía clasificarse como una enfermedad de Kawasaki incompleta. El individuo fue tratado con aspirina 100 mg/kg/día, con lo que se resolvió satisfactoriamente el cuadro; fue egresado del hospital 10 días después de su ingreso.

A los seis meses se le realizó un control clínico, de laboratorio y estudios de gabinete; todos se encontraron dentro del rango normal.

Las manifestaciones mucocutáneas de la EK son más comunes de lo que se piensa, por lo que es indispensable que el dermatólogo esté familiarizado con este cuadro para llegar a un diagnóstico y tratamiento oportunos que disminuyan la morbimortalidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Burns JC, Kushner HI, Bastian JF, Sjike H, Shimizu C, Matsubara T et al. Kawasaki disease: a brief history. *Pediatrics*. 2000; 106: E27.
2. Kawasaki T. Pediatric acute mucocutaneous lymph node syndrome: clinical observation of 50 cases. *Jpn J Allergy*. 1967; 16: 178-222.
3. Yamamoto T, Oya T, Watanabe A. Clinical features of Kawasaki disease. *Jpn J Pediatr*. 1968; 21: 291-297.
4. Kawasaki T, Kosaki F, Okawa S, Shigematsu I, Yanagawa H. A new infantile acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome (MLNS) prevailing in Japan. *Pediatrics*. 1974; 54: 271-276.
5. Landing BH, Larson EJ. Are infantile periarteritis nodosa with coronary artery involvement and fatal mucocutaneous lymph node syndrome the same? Comparison of 20 patients from North America with patients from Hawaii and Japan. *Pediatrics*. 1976; 59: 651-662.
6. Cook DH, Antia A, Attie F, Gersony WM, Kamiya T, Kato H et al. Results from an international survey of Kawasaki disease in 1979-82. *Can J Cardiol*. 1989; 5: 389-394.
7. Uehara R, Yashiro M, Nakamura Y, Yanagawa H. Kawasaki disease in parents and children. *Acta Pediatr*. 2003; 92: 694-697.
8. Onouchi Y, Gunji T, Burns JC, Shimizu C, Newburger JW, Yashiro M et al. ITPKC functional polymorphism associated with Kawasaki disease susceptibility and formation of coronary artery aneurysms. *Nature Genet*. 2008; 40: 35-42.
9. Onouchi Y, Onoue S, Tamari M, Wakui K, Fukushima Y, Yashiro M et al. CD40 ligand gene and Kawasaki disease. *Europ J Hum Genet*. 2004; 12: 1062-1068.
10. Wang CL, Wu YT, Liu CA, Lin MW, Lee CJ, Huang LT et al. 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: E140-147.
11. Onouchi Y, Ozaki K, Buns JC, Shimizu C, Hamada H, Honda T et al. Common variants in CASP3 confer susceptibility to Kawasaki disease. *Human Mol Genet*. 2010; 19: 2898-2906.
12. Breunis WB, Davila S, Shimizu C, Oharaseki T, Takahashi K, van Houdt M et al. Disruption of vascular homeostasis in patients with Kawasaki disease. *Arthritis Rheum*. 2012; 64: 306-315.
13. Laupland KB, Dele Davies H. Epidemiology, etiology and management of Kawasaki disease: State of the art. *Pediatr Cardiol*. 1999; 20: 177-183.
14. Kawasaki T. Kawasaki disease. *Acta Pediatr*. 1995; 84: 713-715.
15. Machado K, Gutiérrez S, Pirez C. Enfermedad de Kawasaki asociada a virus de Epstein-Barr. *Arch Pediatr Urug*. 2002; 73: 220-225.
16. Prego PJ. Enfermedad de Kawasaki. *Arch Pediatr Urug*. 2003; 74: 99-113.
17. Takahashi K, Oharaseki T, Yokouchi Y. Update on etio and immunopathogenesis of Kawasaki disease. *Curr Opin Rheumatol*. 2014; 26: 31-36.
18. Uehara R, Igashira H, Yashiro M, Nakamura Y, Yanagawa H. Kawasaki disease patients with redness or crust formation at the Bacille Calmette Guérin inoculation site. *Pediatr Infect Dis J*. 2010; 29: 430-433.
19. Bayers S, Shulman ST, Paller AS. Kawasaki disease. Part I. Diagnosis, clinical features, and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol*. 2013; 69: 501.e1-e11.
20. Friter BS, Lucky AW. The perineal eruption of Kawasaki syndrome. *Arch Dermatol*. 1988; 124: 1805-1810.
21. Knott PD, Orloff LA, Harris HP, Novak RE, Burns JC; Kawasaki Disease Multicenter Hearing Loss Study Group. Sensorineural hearing loss and Kawasaki disease: a prospective study. *Am J Otolaryngol*. 2001; 22: 343-348.
22. Okura N, Okuda T, Shiotani S, Kohno M, Hayakawa H, Suzuki A et al. Sudden death as a late sequel of Kawasaki disease: postmortem CT demonstration of coronary artery aneurysm. *Forensic Sci Int*. 2013; 225: 85-88.
23. Chen JJ, Ma XJ, Liu F, Yan WL, Huang MR, Huang M et al. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Shanghai from 2008 through 2012. *Pediatr Infect Dis J*. 2016; 35: 7-12. doi: 10.1097/INF.0000000000000914
24. Sundel RP, Baker AL, Fulton DR, Newburger JW. Corticosteroids in the initial treatment of Kawasaki disease: of a randomized trial. *J Pediatr*. 2003; 142: 611-616.
25. Tremoulet AH, Jain S, Jaggi P, Jimenez FS, Pancheri JM, Sun X et al. Infliximab for intensification of primary therapy for Kawasaki disease: a phase 3 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014; 383: 1731-1738.
26. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, Burns JC et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease. *Circulation*. 2004; 110: 2747-2771.

Correspondencia:

Dr. Edmundo Velázquez González
Av. Cuauhtémoc Núm. 330,
Col. Doctores, 06725,
Del. Cuauhtémoc, Ciudad de México, México.
Tel. 5666 8516
E-mail: edmundovglez@yahoo.com