

El enigma de la enfermedad de Kawasaki

Marco Antonio Yamazaki-Nakashimada

Servicio de Inmunología Clínica. Instituto Nacional de Pediatría.

Más de medio siglo ha pasado desde que el Dr. Tomisaku Kawasaki describió por primera vez, con sumo detalle, los primeros 50 casos de la enfermedad que lleva su nombre.¹ Desde entonces se han logrado numerosos avances en el conocimiento y tratamiento de la misma, pero también continúan muchas interrogantes. La enfermedad tiene una distribución mundial y las estadísticas demuestran que su frecuencia va en aumento, este mismo fenómeno se ha observado en México, dentro de nuestro hospital. Un grupo de investigadores de diversos países de Latinoamérica, coordinado por el Dr. Rolando Ulloa Gutiérrez y la Dra. Adriana Tremoulet, conocido como la Red Latinoamericana de la Enfermedad de Kawasaki (REKAMLATINA), ha contribuido enormemente al conocimiento del comportamiento epidemiológico y clínico de la enfermedad en los países latinoamericanos.² Por otro lado, un estudio reciente realizado en San Diego, donde la población es muy heterogénea, mostró que de 788 pacientes con la enfermedad de Kawasaki, 272 (34.5%) eran hispanos, 130 (16.5%) asiáticos/isleños del Pacífico, 35 (4.4%) afroamericanos y 178 (22.6%) caucásicos.³ En muchos países constituye ya la primera causa de enfermedad cardíaca adquirida en niños, aun cuando se sabe que hay subdiagnóstico de la enfermedad.¹

A pesar de todos estos años, sigue siendo un tema de debate cómo clasificar la enfermedad: ¿es un proceso infeccioso?, ¿autoinmune? O ¿autoinflamatorio? Marrani y cols. nos muestran argumentos a favor y en contra de cada una de estas etiologías.⁴ Por ejemplo, a favor de la etiopatogénesis infecciosa nos describen la virtual ausencia de la enfermedad en la edad adulta, la

presencia de inclusiones intracitoplasmáticas que han encontrado, los anticuerpos IgA oligoclonales y la variación estacional de la enfermedad, lo que es un hecho es que el daño es mediado inmunológicamente y la terapéutica está encaminada a éste (gammaglobulina, corticosteroides, biológicos e inmunosupresores).⁴ Además de haber controversia en el sentido de ser un proceso disparado por un agente infeccioso, existe también discusión en cuanto a si es uno o varios agentes los causantes de la enfermedad.⁵ Es importante mencionar que es frecuente encontrar estudios positivos para virus, y no por ello se debe descartar el diagnóstico.⁶ Particularmente, la infección por adenovirus ha sido difícil de diferenciar de la enfermedad de Kawasaki, ya que comparten datos clínicos como la fiebre, la faringitis, el exantema y la conjuntivitis. Más aún, el adenovirus puede detectarse en la nasofaringe (particularmente la especie C) en pacientes asintomáticos.⁶ Así, se han llevado a cabo estudios en los cuales nos decantaríamos por el diagnóstico de infección por adenovirus si la conjuntivitis en un inicio es unilateral con lagrimeo y con cultivo positivo (mas no positividad de PCR) por adenovirus, mientras que la presencia de uveítis, el edema de manos y pies, la lengua en fresa, el eritema perineal, la piuria con elevaciones de proteína-C-reactiva y proBNP son más característicos de la enfermedad de Kawasaki.⁶⁻⁹ En la práctica cotidiana, los signos y síntomas acompañantes frecuentemente dificultan y retrasan el diagnóstico como la diarrea, la ictericia, el dolor abdominal, la tos, la disfonía y, aunque rara vez, también síntomas neurológicos como ataxia o crisis convulsivas.

Los datos clínicos siguen siendo básicos para un diagnóstico oportuno como el eritema en el sitio de vacunación de BCG, especialmente en lactantes en países donde se administra de forma rutinaria la vacuna.⁶ El eritema perineal es también un dato

Financiamiento: Ninguno. Conflicto de intereses: Ninguno.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/rlip>

característico que en preescolares y escolares cobra importancia para el diagnóstico.⁶ Desde el punto de vista clínico se siguen describiendo nuevos aspectos, incluyendo el dato clínico, que puede tener relevancia diagnóstica, que es el cambio de coloración de las uñas denominado cromoniquia café-naranja, mismo que aparece en la etapa aguda de la enfermedad.¹⁰

El reto actual del pediatra es el reconocimiento de las formas incompletas de la enfermedad, es decir, aquéllas que carecen de los datos clínicos característicos. Es en este escenario donde el reciente algoritmo de las guías de la Academia Americana del Corazón (AHA) cobra gran relevancia, con resultados de laboratorio y ecocardiograma que ayudan en el reconocimiento y tratamiento.⁶ Se ha buscado un marcador de la enfermedad y se ha reportado la utilidad del péptido cerebral natriurético.⁶

Las complicaciones más importantes son las alteraciones de las arterias coronarias, cuya incidencia ha disminuido gracias al reconocimiento temprano de la enfermedad y al uso de la gammaglobulina endovenosa. Sin embargo, hasta el 20% de los casos no responde a una primera dosis del medicamento, por lo que en el escenario de los casos denominados «resistentes a la gammaglobulina» el uso de corticosteroides desempeña un papel definitivo.⁶ Estudios en Japón demuestran de forma contundente que, en casos graves, los corticosteroides desde un inicio pueden incidir en el desarrollo de complicaciones coronarias.¹¹ Otras opciones terapéuticas recientes han demostrado utilidad. Estudios de secuenciación genómica han identificado variantes en los genes ITPKC y CASP3, que confieren susceptibilidad a la enfermedad de Kawasaki.¹² Estas variantes conducirían a un aumento en la señalización de la vía NFAT con mayor inflamación. La ciclosporina actúa a este nivel y recientemente se publicó un estudio en Japón por Hamada y cols. en el que demuestran una incidencia significativamente menor de aneurismas coronarios, días de fiebre y niveles de proteína-C-reactiva en el grupo con ciclosporina (5 mg/kg/d oral) en comparación con el grupo sin ciclosporina; sin embargo, llama la atención que hubo mayor número de recaídas en el primer grupo.¹² En relación con las formas refractarias, los biológicos como el infliximab, o más recientemente la anakinra, están demostrando tener un papel importante.^{6,13} Es fundamental reconocer las formas graves, incluyendo el síndrome de choque por la enfermedad de Kawasaki y el síndrome de activación de macrófago, ya que ameritan un tratamiento enérgico.^{14,15} Particularmente, el síndrome de choque por enfermedad de Kawasaki simula

muchas veces el síndrome de choque tóxico, por lo que es necesario diferenciar entre ambas entidades (nuevamente el eritema en el sitio de vacunación de BCG, además de la uveítis, el hidrocolecisto y las alteraciones coronarias que ayudan al diagnóstico diferencial).¹⁶

Después de tantos años, la enfermedad de Kawasaki continúa siendo un enigma y una enfermedad sumamente importante en pediatría.

REFERENCIAS

1. Gámez-González L, Yamazaki-Nakashimada M. Enfermedad de Kawasaki; un vistazo al cincuenteno. *Med Sur.* 2015; 22: 169-181.
2. González-Mata A, Ulloa-Gutiérrez R, Brea J, Soza G, Tremoulet AH. Origin and importance of the Latin American Kawasaki Disease Network (REKAMLATINA). *Rev Chilena Infectol.* 2014; 31: 330-332.
3. Skochko SM, Jain S, Sun X, Sivilya N, Kanegaye JT, Pancheri J et al. Kawasaki disease outcomes and response to therapy in a multiethnic community: a 10-year experience. *J Pediatr.* 2018; 203: 408-415.
4. Marrani E, Burns JC, Cimaz R. How should we classify Kawasaki disease? *Front Immunol.* 2018; 9: 2974.
5. Rowley AH. Is Kawasaki disease an infectious disorder? *Int J Rheum Dis.* 2018; 21: 20-25.
6. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of kawasaki disease: a scientific statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation.* 2017; 135: e927-e999.
7. Kim JH, Kang HR, Kim SY, Ban JE. Discrimination of Kawasaki disease with concomitant adenoviral detection differentiating from isolated adenoviral infection. *Korean J Pediatr.* 2018; 61: 43-48.
8. Choi JE, Kang HW, Hong YM, Sohn S. C-reactive protein and N-terminal pro-brain natriuretic peptide discrepancy: a differentiation of adenoviral pharyngoconjunctival fever from Kawasaki disease. *Korean J Pediatr.* 2018; 61: 12-16.
9. Song E, Kajon AE, Wang H, Salamon D, Texter K, Ramilo O et al. Clinical and virologic characteristics may aid distinction of acute adenovirus disease from Kawasaki disease with incidental adenovirus detection. *J Pediatr.* 2016; 170: 325-330.
10. Pal P, Giri PP. Orange-brown chromonychia, a novel finding in Kawasaki disease. *Rheumatol Int.* 2013; 33: 1207-1209.
11. Miyata K, Kaneko T, Morikawa Y, Sakakibara H, Matsushima T, Misawa M et al. Efficacy and safety of intravenous immunoglobulin plus prednisolone therapy in patients with Kawasaki disease (Post RAISE): a multicentre, prospective cohort study. *Lancet Child Adolesc Health.* 2018; 2: 855-862.
12. Hamada H, Suzuki H, Onouchi Y, Ebata R, Terai M, Fuse S et al. Efficacy of primary treatment with immunoglobulin plus ciclosporin for prevention of coronary artery abnormalities in patients with Kawasaki disease predicted to be at increased risk of non-response to intravenous immunoglobulin (KAICA): a randomised controlled, open-label, blinded-endpoints, phase 3 trial. *Lancet.* 2019; 393 (10176): 1128-1137.
13. Tremoulet AH. Adjunctive therapies in Kawasaki disease. *Int J Rheum Dis.* 2018; 21: 76-79.

14. Gamez-Gonzalez LB, Moribe-Quintero I, Cisneros-Castolo M, Varela-Ortiz J, Muñoz-Ramírez M, Garrido-García M et al. Kawasaki disease shock syndrome: unique and severe subtype of Kawasaki disease. *Pediatr Int.* 2018; 60: 781-790.
15. García-Pavón S, Yamazaki-Nakashimada MA, Báez M, Borjas-Aguilar KL, Murata C. Kawasaki disease complicated with macrophage activation syndrome: a systematic review. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2017; 39: 445-451.
16. Martínez-Pérez M, Gámez-González LB, Moribe-Quintero I, Yamazaki-Nakashimada M. La enfermedad de Kawasaki y el síndrome de choque tóxico. *Alerg Asm Inmunol Pediatr.* 2018; 27: 18-24.

Correspondencia:

Dr. Marco Antonio Yamazaki-Nakashimada

Email: yzki71@yahoo.com.mx