



# REVISIÓN ACTUALIZADA

## ENFERMEDAD DE KAWASAKI

Dr. Mauricio M. Alegría

### RESUMEN

La Enfermedad de Kawasaki (EK) es actualmente una de las vasculitis más frecuentes de la edad pediátrica, y toma importancia no solo por la singular presentación clínica sino por la complicación más temida, como es la formación de aneurismas coronarios. Aún permanece oscura su etiología y por ello no se cuenta con un tratamiento específico. Es una de las enfermedades más estudiadas en la actualidad y los últimos avances en genética molecular, determinantes antigénicos y nuevas modalidades diagnósticas de imágenes, auguran un futuro prometedor para su diagnóstico y tratamiento específico; además, se cuenta con nuevas recomendaciones clínicas para su diagnóstico ante la cada vez más frecuente formas atípicas o incompletas de su presentación.

Palabras clave: Enfermedad de Kawasaki, Vasculitis, Aneurisma arterial coronario, Inmunoglobulina.

### ABSTRACT

KD is the most common vasculitis in pediatric age. Is very important by its peculiar presentation and the worriest complication is coronary aneurism. Etiology stills unknown and for these reason the treatment is not specific. Recent developments in genetic, immunology and radiographic techniques promising advantages in diagnosis and treatment, specially at incomplete or atypical presentations.

Key words: Kawasaki Disease, Vasculitis, Coronary arterial aneurism, Immunoglobulin.

**Autor responsable:** Dr. Mauricio M. Alegría. Pediatra Reumatólogo. Hospital de Niños Benjamín Bloom. Universidad Evangélica de El Salvador. Dirección: Edificio Plaza Médica, tercera planta, local 312, Colonia Médica, San Salvador, El Salvador. [maualegria@yahoo.com](mailto:maualegria@yahoo.com)

### Introducción

Hace más de 40 años que el Dr. Tomisaku Kawasaki, pediatra del centro médico de la Cruz Roja de Tokio, Japón, toma contacto con un niño de cuatro años de edad que sufre seis días de fiebre, adenopatía cervical, exantema, eritema conjuntival, mucositis y posterior descamación. Poco después reconoce otros casos similares y publica por primera vez en idioma japonés una recopilación de 50 casos clínicos, estableciendo criterios diagnósticos de la enfermedad, denominándolos Síndrome febril con descamación no escarlatínica [1].

En 1974 se publica en idioma inglés en la revista Pediatrics la experiencia del Dr. Kawasaki, y se le denomina "Síndrome Muco-cutáneo Ganglionar" [2]. Previamente los doctores Tanaka y Yamamoto describen la relación entre dicha enfermedad y compromiso cardíaco [3], y en 1977 Landing y Larson manifiestan que tanto la periarteritis nodosa y Enfermedad de Kawasaki (EK), son indistinguibles desde el punto de vista anatómico-patológico [4].

Posterior a estas publicaciones, aparecen descripciones en diversas partes del mundo predominando las publicaciones asiáticas o de población americana con ascendente asiático.

### Epidemiología

La EK afecta primariamente niños pequeños, lactantes y pre escolares, aunque se describen casos de inicio neonatal y aún escolar, adolescente, posterior a embarazo y muy raramente en adultos. [5-8]. El 50% de los casos son menores de 2 años de edad y el 80% antes de los 4 años de edad.

En Japón, la mayor frecuencia de casos se da en menores de un año de edad [9]. En los Estados Unidos (USA) es más frecuente a los 18 meses [10].

La incidencia varía en cada país, siendo más frecuente en Japón con 108/100,000 en menores de 5 años de edad [9]; en USA es de 10/100,000 en menores de 5 años [10-11]. En Chile 3/100,000 [12]; en Jamaica 2.7/100,000 de 0 a 5 años de edad [13], y Australia con 3.7/100,000 [14]. Se reportan series pequeñas y/o aisladas en México [15], y Costa Rica [16].

Poco se conoce de la EK en el país y es en los años ochenta que los Drs. Vides Casanova E. y Espinoza E. reportan un único caso [comunicación personal]. Se reporta recientemente un estudio preliminar descriptivo de 40 casos diagnosticados en el Hospital de Niños Benjamín Bloom (HNBB), realizado entre Enero de 2002 a Julio de 2005, con un 100% de casos urbanos, siendo más frecuentes en la estación de invierno, con un aparente brote de la enfermedad en el año 2005, que

podría corresponder a los brotes epidémicos relacionados descritos en la literatura [17]. En el presente número de esta revista se publica de forma completa el reporte de casos.

Esta en desarrollo en la actualidad un nuevo estudio de investigación (tesis de graduación) por médicos residentes del HNBB.

### **Etiología**

Es una enfermedad de causa desconocida, en la que tras mas de 30 años de investigaciones no han permitido encontrar al agente infeccioso, tóxico o ambiental que la ocasiona.

Es la principal causa de enfermedad cardíaca adquirida en niños en países desarrollados desplazando a la Fiebre Reumática.

La epidemiología de la enfermedad sugiere un proceso infeccioso: enfermedad endémica con epidemias cada 2 - 3 años, predominio estacionario a final del invierno e inicios de primavera, y en brotes geográficos.

No se ha logrado identificar agente causal responsable de la enfermedad a pesar de múltiples estudios que intentan mostrar una relación como es el caso de *Streptococo* del grupo A [18], *P. acnes* [19], *Leptospira sp.* [20], *Borrellia* [21], *Pseudomona* [22], *Klebsiella pneumoniae* [23], *Micoplasma* [24], *Parvovirus* [25], *Citomegalovirus*, virus de Epstein Barr y Varicela zoster [26], herpesvirus 6 y 7 [27]; recientemente se relaciona con la aplicación de un tipo de vacuna contra rotavirus [28].

No se ha logrado demostrar tampoco su relación con medicamentos, tóxicos medioambientales, pesticidas, químicos y metales pesados, a pesar de que existe una similitud con el envenenamiento por mercurio [29-31].

### **Patogenia**

La enfermedad de Kawasaki se encuentra en el espectro de una enfermedad infecciosa y una verdadera enfermedad auto inmune, en la que el agente infeccioso dispara la enfermedad con una respuesta inmune prolongada y autodirigida. Así, múltiples agentes infecciosos comunes resultan en un mismo proceso patogénico que lleva al síndrome clínico; siendo los superantígenos (SAG) los que a la fecha mejor explican el proceso.

Los SAG son proteínas que tienen como propiedad activar un mayor número de células T que un antígeno normal. El mas estudiado es el de la enterotoxina B del estafilococo responsable del síndrome de choque tóxico por estafilococo [32].

El SAG difiere del antígeno convencional en varios aspectos: activación policlonal de células B, extensa producción de citocinas pro-inflamatorias, cambios en el número de linfocitos T circulantes hacia un receptor de superficie específico.

Muchos de estos hallazgos de EK pueden ser explicados: fiebre y aumento de reactantes de fase

aguda por mediación de IL1, IL6 y Factor de Necrosis Tumoral (FNT); las adenopatías cervicales por activación de células B y T; el daño vascular resulta de la inducción de citocinas pro- inflamatorias con respuesta pro-trombótica y expresión de neo-antígenos en el endotelio coronario.

Algunos investigadores han sugerido que por la exagerada respuesta de IgA en asociación con la infiltración de células plasmáticas de la pared vascular como en otros tejidos (miocardio, tracto respiratorio, riñón y páncreas), las mucosas pueden ser la puerta de entrada de un organismo convencional [33].

No siempre se puede demostrar SAG en EK, ya que se mantienen circulantes por poco tiempo y sus mayores concentraciones se alcanzan en los primeros días de la enfermedad; la mayoría de los pacientes consultan a partir del quinto día de evolución [34].

Otros hallazgos inmunológicos descritos en EK son: intensa proliferación de neutrófilos, activación de monocitos, incremento en la producción de citocinas como IL1, IL2, IF gamma, FNT  $\alpha$  y  $\beta$ , incremento policlonal de inmunoglobulinas séricas, incremento de fracción 3 del complemento, leucotrieno B4, anticuerpos IgG e IgM contra célula endotelial, etc.. Muchos de estos fenómenos inmunológicos han sido observados en varios estudios realizados en lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, artritis idiopática juvenil, síndrome urémico hemolítico, enfermedad por rechazo de injertos y otras enfermedades agudas o crónicas que involucran el sistema inmune. Es característica la hipersensibilidad retardada para Candida y PPD suprimida en fase aguda, y que normaliza en 2 a 3 meses [35-43].

Es importante el tratar de encontrar una correlación de tipo genético con EK. Las determinaciones tipo HLA han permitido reconocer en Japón al HLA Bw22 y en otros sitios correlacionado con el HLA Bw51. Recientemente se ha descrito variación genética en el gen de IL4 o regiones unidas a esta [42-45].

En resumen, un organismo productor de SAG coloniza la membrana mucosa de un huésped genéticamente susceptible. Las toxinas son adsorbidas a través de la membrana mucosa inflamada y estimula células mononucleares locales y circulantes a producir citocinas pro- inflamatorias, que resultan en la presentación clínica de EK. En respuesta a dicho estímulo, se expresan neo-antígenos en el endotelio vascular haciéndola susceptible al ataque de anticuerpos citotóxicos y células T activadas, lo que nos lleva a la característica vasculitis.

### **Patología**

La EK es una vasculitis generalizada en la que virtualmente todos los casos de autopsia muestran compromiso de arterias coronarias. Se pueden desarrollar aneurismas en vasos celiacos, mesentéricos, femorales, ilíacos, renales, axilares, arterias braquiales,

paraováricas, paratesticulares, pancreáticas, hepáticas, esplénicas.

En los estadios iniciales, se observa disociación edematosa de la capa media con edema de la célula endotelial y subendotelial pero la capa interna elástica permanece intacta. Los neutrófilos son sustituidos (7-9 días de la enfermedad) por células mononucleares y linfocitos (predominan células T CD8), hay destrucción de la elástica interna y proliferación fibroblástica. La inflamación activa es reemplazada semanas a meses después por fibrosis progresiva y formación de escara. La estenosis progresiva de la enfermedad resulta en remodelado activo, proliferación de la íntima y neoangiogénesis; la íntima es marcadamente adelgazada y consiste en capa de células de músculo liso, microvasculatura y fibrosis.

En los nódulos linfáticos predominan arteriolitis trombótica, inflamación y necrosis. En la primera semana de la enfermedad se observan hiperplasia endotelial de la vénula postcapilar del ganglio inflamado [46].

### **Manifestaciones Clínicas**

Es una enfermedad febril de comienzo agudo y en la que su curso ha sido dividido en tres fases:

- 1- Fase Aguda Febril: que por lo general dura 10 días.
- 2- Fase Sub-aguda: con duración aproximada de 2 a 4 semanas, y que finaliza cuando la cuenta de plaquetas y velocidad de sedimentación globular llegan a lo normal.
- 3- Período de Convalecencia o recuperación: duración de meses o años, en los que el daño coronario es la manifestación cardinal.

No existe ninguna prueba de laboratorio específica para diagnosticar la enfermedad y el médico debe tomar en consideración los criterios clínicos [46] que son:

- Fiebre de 5 días o más.
- Presencia de al menos 4 de las 5 condiciones siguientes:
  - 1- exantema polimorfo y/o eritema de la zona del pañal.
  - 2- Cambios en extremidades: Agudo: eritema y/o edema de palmas y plantas de los pies.  
Sub-agudo: descamación periungueal y en 2 a 3 semanas de manos y pies.
  - 3- Conjuntivitis (bilateral) sin exudado.
  - 4- Cambios en labios y cavidad oral: eritema, labios fisurados, lengua en frambuesa, eritema difuso de faringe.
  - 5- Adenopatía cervical, usualmente unilateral >1.5cms de diámetro.

Debe excluirse otras posibles enfermedades con hallazgos similares como son: infecciones virales exantemáticas (sarampión, rubéola, enterovirus, virus de Epstein Barr), fiebre escarlatina, Síndrome de piel escaldada por estafilococo, Síndrome de Choque tóxico, Adenitis cervical bacteriana, reacciones por hipersensibilidad a drogas, Síndrome de Steven Johnson, Artritis Idiopática Juvenil, Fiebre de las

Montañas Rocosas, Leptospirosis e hipersensibilidad al mercurio (Acrodinia).

### **Criterios Clínicos**

**Fiebre:** presente en todos los pacientes con EK. Es por lo general elevada entre 39 a 40° C o mayor; si no se trata, dura una a 2 semanas o puede prolongarse hasta 4 semanas. Si recibe el tratamiento de forma apropiada, esta resuelve en los primeros 2 días. No remite con antibióticos y es resistente a los antipiréticos.

**Conjuntivitis:** inicia poco después de la fiebre. Típicamente involucra la conjuntiva bulbar, (área libre adyacente al iris), no hay secreción, es autolimitada y puede aparecer solo transitoriamente o dura todo el tiempo de la fase aguda; es indolora. No hay afectación de la conjuntiva palpebral; son excepcionales el edema de conjuntiva y la ulceración corneal. Muy raramente se refiere fotofobia (podría más corresponder con la irritabilidad). En un 80% de los casos, ocurre uveítis y es necesaria la valoración por oftalmólogo para examen con lámpara de hendidura [47-49].

**Exantema:** es de tipo polimorfo, describiéndose más frecuentemente como erupción maculopapular; ocasionalmente es urticarial, escarlatiniforme, o tipo eritrodermia, pudiendo semejar eritema multiforme y muy raramente eritema micropustular. (Fig1)



**Fig. 1: Exantema de una niña salvadoreña con EK**

No han sido descritas lesiones vesiculares o bulosas. Rara vez es pruriginoso. Es extenso, involucra cara, tronco, extremidades, perineo, región inguinal y puede semejar dermatitis del área del pañal. Puede ser transitorio y solo ser parte de la historia clínica. Aparece en cualquier día de la fase aguda. El exantema es incorrectamente atribuido con frecuencia al uso de antibióticos.

La descamación ocurre primero en el perineo y no deja secuelas. Se ha reportado hasta 11% de casos con descamación cutánea recurrente hasta varios años después del evento inicial y relacionado con infecciones de vías respiratorias superiores [50-52].

### Cambios en Mucosas

Los cambios consisten en: (Fig 2)

- 1- Eritema progresivo a labios agrietados, fisuras y sangramiento.
- 2- Lengua en frambuesa con papilas prominentes, indistinguible de la producida por otras enfermedades (aquellas que son mediadas por toxinas).
- 3- Eritema difuso de faringe.



**Fig. 2: Mucositis en una niña con EK**

No han sido descritas ulceraciones, pero se refieren uvulitis y supraglotitis como manifestaciones tempranas de la enfermedad [53].

**Adenopatía cervical:** es el criterio menos frecuente de las principales manifestaciones de EK, usualmente unilateral, confinado al triangulo cervical anterior y se considera característico mas de 1.5cms de diámetros (fig 3). Son de consistencia firme, no fluctuantes y no hay importante eritema o sensibilidad sobre ellos. Ocasionalmente la adenopatía puede ser la manifestación prominente y confundirse con adenitis bacteriana utilizando antibióticos y aún drenaje quirúrgico innecesariamente [54].



**Fig 3: Adenopatía cervical de mas de 1.5 cms en niña con EK**

**Cambios en Extremidades:** los cambios de las extremidades son importantes. El edema de manos y pies con induración, que puede ser muy dolorosa, se

observan en la fase aguda de la enfermedad (Fig 4). Ocurre descamación, al inicio periungueal o importante de toda la palma y plantas de los pies. Uno a 2 meses después se observa la formación de un surco transversal en las uñas e incluso caída de estas. Estas líneas (líneas de Beau) se dan por interrupción brusca del crecimiento de la uña ante un evento estresante que no es exclusivo de EK [55]. Se han descrito además otras alteraciones ungueales posterior a la enfermedad como lo son: onicomadesis [56], deformidad en pinzas [57] y leuconiquia parcial [58].



**Fig. 4. Edema y eritema distales de la misma paciente de la figura 1**

**Hallazgos Cardiovasculares:** los signos cardíacos pueden involucrar o no en su totalidad las 3 capas cardíacas, por lo que no es infrecuente encontrar datos que afecten a uno o mas tejidos cardíacos. Estos pueden ir desde taquicardia, soplos de fase aguda con precordio inquieto, ritmo de galope, insuficiencia cardíaca congestiva o choque. Las alteraciones electrocardiográficas muestran arritmias, intervalo PR prolongado o cambios no específicos en segmento ST o en la onda T.

### Otras Manifestaciones Clínicas

La EK es una vasculitis sistémica, por eso podemos tener otras importantes manifestaciones de la enfermedad asociadas a esta, o aún ser consideradas como raras en su presentación. En ocasiones estas son las primeras y únicas manifestaciones de la enfermedad, o son el signo predominante. Así tenemos, artralgias, artritis, meningitis aséptica, diarrea, vómitos, dolor abdominal, disfunción hepática, hidrops vesicular, pérdida de audición sensorio neural, uretritis, descamación de región inguinal, etc.

Se observa eritema e induración del sitio de aplicación de la vacuna BCG (por posible reacción cruzada con antígenos de micobacterias y proteína humana de choque térmico) en países donde es rutinaria la aplicación de esta vacuna, y es mas frecuente en menores de un año (Fig 5).



**Fig 5. Eritema en el sitio de aplicación de BCG en un niño salvadoreño afectado de EK**

Se han descrito signos mas raros como epiglotitis, uvulitis, pancreatitis, insuficiencia renal, derrame pleural, orquitis, etc.

### **Hallazgos de Laboratorio**

Son parte fundamental en la valoración de un paciente con sospecha o diagnóstico de EK, en especial adquieren relevancia en los casos de presentación incompleta de la enfermedad.

Durante la fase aguda de la enfermedad encontraremos leucocitosis con neutrofilia (ocasionalmente hay neutropenia) [51, 59, 60]. Hay anemia de bajo grado y puede ser mas intensa a mayor grado de inflamación. En el frotis de sangre periférica habrá granulocitosis tóxica [59], muy raramente habrá leucopenia, y en los primeros días podría coexistir trombocitopenia (dato poco usual y mas relacionado con coagulación intravascular diseminada) y aún anemia hemolítica [60].

Los reactantes de fase aguda como la eritrosedimentación globular y la proteína C reactiva se encuentran alterados, y es importante recordar que la eritrosedimentación se altera por la administración de Inmunoglobulina, por lo que no es de importancia en el seguimiento posterior.

Podemos encontrar leucocitos (>del 30%) en orina por uretritis y esta se puede perder si la obtención de la muestra es realizada por cateterismo.

La elevación de enzimas hepáticas se observa en un 40% de los pacientes, y hay leve hiperbilirrubinemia [61]. Si los valores de albúmina están disminuídos, es por severidad y prolongación del cuadro clínico.

En líquido cefalorraquídeo podemos encontrar pleocitosis mononuclear con niveles normales de glucosa y proteínas [62].

Quizá la característica mas llamativa de la EK es la elevación del conteo de plaquetas posterior a la fase aguda, iniciando en la segunda semana de enfermedad y su pico máximo en la tercera semana. Los valores promedio son de 700,000/mm<sup>3</sup>, pero en ocasiones pueden sobrepasar al millón de plaquetas.

Otras alteraciones descritas, como positividad de anticuerpos contra citoplasma del neutrófilo (ANCA) o contra célula endotelial (AECAs), no tienen valor diagnóstico. El perfil puede mostrar elevaciones de

triglicéridos y colesterol LDL como disminución en HDL. Se reporta también elevación del antígeno del factor Von Willebrand, que indica daño endotelial y presencia de productos de consumo de complemento, como las fracciones C3g y C4d, que también indican su participación en el proceso patogénico de la enfermedad [63].

### **Diagnóstico Diferencial**

EK puede, sobre todo en etapas iniciales ser indistinguible de otras enfermedades febriles que cursan con exantema en la edad pediátrica y sobre todo si la presentación es incompleta o atípica.

El diagnóstico diferencial incluye enfermedades infecciosas virales como las causadas por Adenovirus, Sarampión, Parvovirus, Herpes virus (citomegalovirus, HHV-6, HHV-7, herpes simple) o bacterias como Leptospira, Estreptococo o Estafilococo.

Algunos síndromes como Síndrome de Steven Johnson o Enfermedad del suero deben ser tomados en consideración. Las enfermedades auto inmunes como Artritis idiopática juvenil en su presentación sistémica y poliarteritis nodosa, también pueden ser consideradas.

En países tropicales como el nuestro, debe también diferenciarse de la enfermedad asociada al virus del dengue, aunque ambas tienen características propias, pero una presentación atípica de EK podría pasar por dengue (Ej. EK incompleto con fiebre y exantema sin conjuntivitis ni mucositis pero con edema distal asociado a hipoalbuminemia con hidrops vesical y trombocitopenia) En estos casos los parámetros de laboratorio como VES, PCR y Ecocardiograma podrían ayudarnos a diferenciar.

### **EK Incompleto**

Algunos pacientes no cumplen con todos los criterios reconocidos para diagnóstico de EK y es por ello que se habla de enfermedad incompleta o presentación atípica de la enfermedad.

El comité de expertos de la American Heart Association recomienda que al referirnos a enfermedad atípica, se reserve a un paciente que tenga una presentación inusual como por ejemplo: compromiso renal. Así podemos tener EK completa o incompleta y a la vez atípica.

La EK incompleta debe de ser considerada en todo niño con fiebre inexplicable por mas de 5 días con 2 o 3 signos de la enfermedad. Lo mismo en niños pequeños (menos de 6 meses de edad), con fiebre de mas de 7 días y algún signo clínico (cuando lo hay) mas datos de laboratorio que muestran inflamación sistémica sin otra explicación, debería ser sometido a valoración ecocardiográfica [50].

## **EK del Adulto**

Pascal Sevé y colaboradores (cols.), reportan recientemente 2 casos de pacientes adultos, y a nivel mundial se describen 57 casos. Característicamente el grupo adulto presenta menos complicaciones y un mejor pronóstico que los niños [8].

## **Tratamiento**

Una vez realizado el diagnóstico de la enfermedad, debe de ofrecerse un tratamiento. Este va orientado a controlar el proceso agudo inflamatorio, reducir la probabilidad a desarrollar aneurismas y prevenir la trombosis.

Actualmente el tratamiento aceptado para EK es a base de Inmunoglobulina Humana y según la revisión Cochrane 2007 [64] será aplicada en los primeros 10 días de la enfermedad a dosis de 2 gms/kg/ dosis única.

Desde 1984 se reporta que tras el uso de IGIV en los pacientes con EK, la fiebre resuelve rápidamente y hay menos formación de aneurismas coronarios [65]. Posteriormente se reporta que los niños tratados con IGIV mas aspirina en altas dosis, presentaban una rápida resolución de la fiebre y otros marcadores inflamatorios que en los niños tratados solo con aspirina [65].

Los efectos antiinflamatorios y antiagregantes plaquetarios de la aspirina, han condicionado su uso para el control de las manifestaciones generales como la fiebre, y en dosis bajas (3-5 mgs/kg), para tratar la enfermedad cuando se tienen conteos plaquetarios elevados. Por si sola la aspirina no ha mostrado beneficio en la reducción de aneurismas.

Algunos expertos consideran que las dosis altas de aspirina deben de mantenerse hasta el día 14 de la enfermedad, o 48 a 72 horas del cese de la caída de la fiebre, y luego se pasa a dosis bajas hasta que se demuestre que no hay evidencia de cambios coronarios a las 6 - 8 semanas del inicio de la enfermedad.

## **Inmunoglobulina**

El mecanismo específico por el cual la IGIV actúa permanece desconocido, pero si se sabe que modula la producción de citocinas, neutraliza superantígenos bacterianos u otro agente etiológico, aumenta la actividad supresora de células T, suprime la síntesis de anticuerpos y provee de anticuerpos anti-idiotipo, entre otros.

Entre los múltiples esquemas de aplicación de IGIV, la dosis única administrada en una infusión de 10 a 12 horas a 2 grs/kg, es la mas ampliamente recomendada.

Si bien el preparado comercial o marca de IGIV no pareciera dar menos o mas respuesta terapéutica, si se ha observado que aquellos preparados sometidos a procesos de digestión enzimático o preparados con  $\beta$ -propiolactona se asocian con menos respuesta, mas frecuencia de enfermedad coronaria y aneurismas gigantes [66].

Entre un 10 - 15% de pacientes que fallan a una respuesta inicial con IGIV (persistencia de la fiebre por mas de 36 horas después de la dosis inicial), podrían tener un polimorfismo V279F del factor activador de plaquetas (PAF) y la consecuente deficiencia enzimática de acetilhidrolasa del PAF, lo que los vuelve no respondedores al tratamiento [67, 68].

Los efectos adversos observados durante la administración de IGIV o después de ésta, incluyen: fiebre, calosfríos, hipotensión, náuseas, vómitos, cefalea, meningitis aséptica, etc.

Algunos pacientes podrían requerir de mas de una dosis de IGIV y los factores mencionados como predictores de dicha condición son: sexo masculino, enfermedad diagnosticada y tratada antes de los 5 días de enfermedad; alteraciones de laboratorio como son: bajo conteo de plaquetas, elevación de alanino amino transferasa y PCR elevada [67].

## **Esteroides**

A pesar de que los esteroides son tratamiento de escoge en otras vasculitis, su uso ha sido limitado en EK. Fueron utilizados antes de los primeros reportes de uso de gammaglobulina humana en 1984, y estos estudios no mostraron efectos benéficos, pero estudios cada vez mas frecuentes y sobre todo en asociación a IGIV, muestran una reducción en los días de fiebre y de estancia hospitalaria, así como un rápido descenso en los parámetros de laboratorios como PCR y VSG. Se observa que en aquellos niños tratados de forma combinada, hay mas rápida reducción de valores séricos de IL2, IL6, IL8, IL10 en las primeras 24 horas de tratamiento, respecto a IGIV sola.

Newburger y cols. recientemente publican un estudio multicéntrico, randomizado, doble ciego controlado con placebo, en el que se utilizó metiprednisolona adicionada a la terapia tradicional con IGIV y no encontró evidencia de mejor respuesta a 5 semanas. (68) Se recomienda el uso de esteroides, solo en caso de falla de respuesta al tratamiento (2 dosis de IGIV).

## **Pentoxifilina**

Hay algunos reportes de uso de pentoxifilina en los que se muestra una adecuada farmacocinética de esta en niños con EK, y se ha observado que al ser agregada al régimen de IGIV y aspirina, hay reducción en la frecuencia de aneurismas [69].

## **Otras terapias**

Hay cada vez mas reportes sobre nuevas alternativas terapéuticas en EK, sobre todo al cuadro refractario, que incluyen esquemas con Ciclosporina, Metotrexate, Ciclofosfamida, Plasmaféresis, y mas recientemente el uso de anticuerpos monoclonales contra el Factor de necrosis tumoral  $\alpha$  [70 - 72].

## **Infliximab**

Este fármaco inhibe el factor de necrosis tumoral alfa y es utilizado en cuadros reumáticos diversos. Se ha utilizado recientemente en pacientes refractarios al uso de IGIV, mostrándose eficaz en el control de la fiebre y

los datos de vasculitis, sin reacciones adversas o complicaciones atribuibles a la terapia [73].

### **Pronóstico y Seguimiento**

En general, el pronóstico en los niños que han sufrido de EK es bueno. La mortalidad es menor del 0.1% en Japón. Si hay desarrollo de aneurisma, este usualmente involucre entre uno a dos años, y si este es más pequeño, más rápida será su regresión. Otros factores que favorecen la regresión del aneurisma son: edad menor de 12 meses, aneurisma fusiforme, localización distal del segmento coronario.

El conocimiento de la evolución clínica ha permitido estratificar en 5 grupos a los niños con EK según el daño coronario. Su detalle escapa del objetivo de esta revisión pero se recomienda abocarse al artículo de Newburger y cols [46].

Se ha mencionado que los pacientes que han sufrido EK podrían tener mayor riesgo de enfermedad aterosclerótica, y esto se debe en parte al daño y alteración de la vasculatura arterial; segundo, a una posible inflamación persistente secundaria al proceso inicial, y en tercer lugar, a otros factores de riesgo que predisponen a aterosclerosis.

Algunos autores [74] han encontrado signos subclínicos de aterosclerosis (engrosamiento íntima – media de las carótidas) de niños que sufrieron la enfermedad sobre los controles, aunque en estudios igualmente recientes, no se demostró disfunción endotelial a largo plazo. Se hace énfasis por muchos autores, en darle más importancia al seguimiento a largo plazo a estos pacientes en el control de las dislipidemias, Hipertensión, Diabetes, Obesidad, Sedentarismo, Tabaquismo, etc (75).

Sobre los factores de riesgo para falla a IGIV, recientemente se sugiere en niños japoneses los siguientes: sexo masculino, tratamiento antes del quinto día de enfermedad, conteo bajo de plaquetas, alanina aminotransferasa elevada y PCR elevada [76].

### **Conclusión**

Como se aprecia en este artículo, la EK es una enfermedad a tener en mente ante cualquier paciente pediátrico que consulte con fiebre y algún signo de enfermedad sistémica, y más aún si reúne las manifestaciones clínicas reconocidas como parte del síndrome. Instaurar una pronta terapéutica y control ecocardiográfico son mandatorios, y deberá individualizarse cada caso, tratando de identificar factores de riesgo a una probable falla terapéutica como aquellos que puedan favorecer el desarrollo de aneurismas coronarios.

Conflicto de Interés: el autor declara no tener conflictos de interés.

### **Referencias**

- 1- Kawasaki T. Pediatric acute mucocutaneous lymph node syndrome : clinical observation of 50 cases. *Jpn J Allergy* 1967; 16: 178 – 122.
- 2- Burns JC, Kushner HI, Bastian JF, Sjike H, Shimizu C, Matsubara T, et al .Kawasaki Disease: a brief history. *Pediatrics* 2000; 106(2): 27.
- 3- Yamamoto T, Oya T, Watanabe A. Clinical features of Kawasaki disease. *Jpn J Pediatr* 1968; 21: 291 – 97.
- 4- 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 – 62.
- 5- Rosenfeld E.A. Kawasaki disease in infants less than one year of age. *J Pediatr* 1995; 126: 524 – 29.
- 6- Stranley TV, Grinwood K. Classical Kawasaki disease in a neonate. *Arch Dis Child Fetal Neonatol* 2000; 1386: F135 - F136.
- 7- Bonté I, Mahr A, Laroche L, Guillevin L, Robineau M . Peripheral gangrene in adult-onset Kawasaki disease. *Scand J Rheumatol* 2005; 34: 71 – 73.
- 8- Sevé Pascal, Stankovic K, Smail A, Vital Durand D, Marchand G, Broussolle C. Adult Kawasaki Disease: Report of two cases and literature review. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 34: 785 - 792.
- 9- Yanagawa H., Yashiro M, Nakamura Y, et al: Epidemiologic pictures of Kawasaki disease in Japan: From the nationwide incidence survey in 1991 and 1992. *Pediatrics* 1995; 95: 475 – 79.
- 10- Mc Crindel BW, Shulman ST, Burns JC, Kato H; Gersony WM, Newburger JW. Meeting Report. Summary and abstracts of the sixth international Kawasaki disease Symposium. *Pediatr Res* 2000; 47(4): 544 – 48.
- 11- Rowlay AH, Shulman ST. Kawasaki Syndrome. *Clin Microbiol Rev* 1998; 11(3): 405 – 14.
- 12- Banfi A. Enfermedad de Kawasaki. *Rev Chil Pediatr* 2001; 76(6): 487 – 95.
- 13- Pierre R, Sue-Ho R, Watson D. Kawasaki syndrome in Jamaica. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 539 – 43.
- 14- Royle JA, Williams K, Elliott ET. Kawasaki disease in Australia, 1993-95. *Arch Dis Child* 1999; 78: 33 – 9.
- 15- Vizcaíno AA, Arévalo A, Rodríguez López AM, Sadowinski Pine S. Enfermedad de Kawasaki en niños mexicanos. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1991; 48(6): 398 – 416.
- 16- Romero CM, Jiménez YB. Enfermedad de Kawasaki y Aneurisma Sacular Gigante de la Arteria Descendente Anterior. Reporte de un caso. *Rev Costarric Cardiol* 2003; 5: 2.

- 17- Alegria M. Kawasaki Disease in El Salvador. *J Clin Rheum* 2006; 12 (4): S73.
- 18- Abe Y, Nakano S, Nakahara T, et al. Detection of serum antibody by the antimitogen assay against streptococcal erythrogenic toxins: Age distribution in childrens and the relation of Kawasaki disease. *Pediatr Res* 1990; 27: 11 – 15.
- 19- Kato H, Inoue O, Koga Y, et al. Variant strain of *Propionibacterium acnes*: A clue to the aetiology of Kawasaki disease. *Lancet* 1983; 2: 1383 – 1387.
- 20- Bergeson PS, Serlin SP, and Corman LI. Mucocutaneous lymphnode syndrome with a positive Weill Felix reaction but negative *Leptospira* studies. *Lancet* 1978; 1: 720 – 721.
- 21- Marchete NJ, Melish ME, James JF, et al. Spirochaetal studies in Kawasaki Syndrome. *Prog Clin Biol Res* 1987; 250: 87 – 99.
- 22- Keren G, Barzilay G, Alpert G, et al. KD in Israel. *Acta Paediatr Scand* 1983; 72: 455 – 58.
- 23- Johnson D and Azimi P. KD associated with *Klebsiella pneumoniae* bacteremia and parainfluenza type 3 virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 1985; 4: 100.
- 24- Melish ME, Hicks RM and Larson EJ. Mucocutaneous lymph node syndrome (MCLS) in the U.S. *Pediatr Res* 1974; 8: 427.
- 25- Fukushige J, Takahashi N, Ueda Y. Kawasaki Disease and parvovirus B19 antibody: Role of immunoglobulin therapy in KD. In Kato H (ed), Amsterdam, Elsevier Science, 1995, pp 170 – 173.
- 26- Marchete NJ, Melish ME, Hicks R, et al. Epstein Barr virus and other herpesvirus infection in Kawasaki Syndrome. *J Infect Dis* 1990; 161: 680 – 684.
- 27- Enders G, Bilber M, Meyer G, et al. Prevalence of antibodies to human herpesvirus 6 in different groups, in children's with exanthema subitum, other acute exanthemathous childhood diseases, Kawasaki syndrome and acute infections with other herpesvirus and HIV. *Infections* 1990; 18: 12 – 15.
- 28- Geier DA, King PG, Sykes L K, Geier MR. Rotateq vaccine adverse events and policy considerations. *Med Sci Monit* 2008; 14(3): 9 – 16.
- 29- Horvitz H, Brnski D, gross-Kieselstein E, et al. Acetaminophen hypersensitivity resembling Kawasaki disease. *Israel J Med Sci* 1984; 20: 145 – 147.
- 30- Orlowski JP, Mercer RD. Urine mercury levels in Kawasaki disease. *Pediatrics* 1980; 66: 633 – 636.
- 31- Meissner HC, Leung DYM. Kawasaki Syndrome: where are the answers? *Pediatrics* 2003; 112: 672 – 676.
- 32- Yeung RSM. The etiology of Kawasaki Disease: a superantigen-mediated process. *Prog Ped Cardiol* 2004; 19: 115 – 122.
- 33- Furukawa S, Imai K, Matsubara T, et al. Increased levels of intercellular adhesion molecule I in Kawasaki disease. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 672 – 677.
- 34- Furukawa S, Matsubara T, Yabuta K. Mononuclear cells subsets and coronary artery lesions in Kawasaki Disease. *Arch Dis Child* 1992; 67: 706 – 708.
- 35- Lin CY, Lin CC, Hwang B, et al. The changes of interleukine 2, tumor necrosis factor and gamma interferon production among patients with Kawasaki disease. *Eur J Pediatr* 1991; 150: 179 – 182.
- 36- Lin C, Lin YC, Hwang B, et al. Serial changes of serum interleukin-6 , interleukin-8, and tumor necrosis factor alpha among patients with Kawasaki disease. *J Pediatr* 1992; 121: 924 – 926.
- 37- Hamasaki Y, Miyazaki S. Leucotriene B4 in Kawasaki disease. *Acta Pediatr Jpn* 1991; 33: 771 – 777.
- 38- Kantor NM. Mucocutaneous lymph node syndrome (Kawasaki Disease): Report of four cases. *J Am Osteopat Assoc* 1978; 77: 901 – 906.
- 39- Kohsaka T, Abe J, Ashina T, et al. Classical pathway complement activation in Kawasaki Syndrome. *J Allergy Clin Invest* 1994; 93: 520 – 525.
- 40- Levin M, Holland PC, Nokes TJC, et al. Platelet immune complex interaction in pathogenesis of Kawasaki Disease childhood polyarteritis. *BMJ* 1985; 290: 1456 – 1460.
- 41- Pachman LM, Herold BC, Davis AT. Immune complex in Kawasaki Syndrome: A review. *Prog Clin Biol Res* 1987; 250: 193 – 207.
- 42- Kato S, Kimura M, Tsuji K, Kusakawa S, et al. HLA Antigens in Kawasaki Disease. *Pediatrics* 1978; 61: 252 – 255.
- 43- Krensky AM, Grady S, Shanley KM, et al. Epidemic and endemic HLA-B and DR associations in mucocutaneous lymph node syndrome. *Human Immunol* 1983; 6: 75 – 77.
- 44- Keren G, Danon YL, Orgad S, et al. Bw51 is increased in mucocutaneous lymph node syndrome in Israeli patients. *Tissue Antigens* 1982; 20: 144 – 146.
- 45- Burns JC, Shimizu C, Shike H, Newburger JW, et al. Family-based association analysis implicates IL4 in susceptibility to Kawasaki disease. *Genes and Immunity* 2005; 1 – 7.
- 46- Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tany LY, Burns JC, Shulman ST, Bolger AF, 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.
- 47- Dajani AS, Taubert KA, Gerber MA, Shulman ST, Ferrieri P, Freed M, et al. Diagnosis and treatment of Kawasaki disease in children. *Circulation* 1993; 87: 1776 – 80.
  - 48- Burns JC, Joffe L, Sargent RA, Glode MP, et al. Anterior uveitis associated with Kawasaki syndrome. *Pediatr Infect Dis* 1985; 4: 258 – 61.
  - 49- Petty RE, Cassidy JT, in Textbook of Pediatric Rheumatology: Kawasaki Disease. 4<sup>th</sup> Ed. W.B.Saunders, 2001.
  - 50- Role J, Burgner D, Curtis N. The Diagnosis and management of Kawasaki Disease. *J Pediatr Child Health* 2005; 41: 87 – 93.
  - 51- Ozen S, Ruperto N, Dillon MJ, Bagga A, Barron K, Davin JC, Kawasaki T, Lindsey C, Petty RE, et al. EULAR/PreS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 936 – 941.
  - 52- Urbach AH, McGregor RS, Malatack JJ, et al. Kawasaki disease and perineal rash. *Am J Dis Child* 1988; 142: 1174.
  - 53- Kazi A, Gauthier M, Lebel M, Farell A, Lacroix J. Uvulitis and supraglottitis: early manifestations of Kawasaki Disease. *J Pediatr* 1992; 120: 564 – 67.
  - 54- Stamos JK, Corydon K, Donaldson J, Shulman ST. Lymphadenitis as the dominant manifestation of Kawasaki disease. *Pediatrics* 1994; 93: 525 – 28.
  - 55- Hurwitz S, Clinical Pediatric Dermatology. Vasculitic Disorders. 2<sup>ND</sup> Ed. W.B.Saunders. 1993.
  - 56- Ciatsko AR. Onychomadesis and Kawasaki disease. *CMAJ* 2002; 16: 166(8): 1069.
  - 57- Vanderholf SL, Vanderholf JE. Pincer nails deformity after Kawasaki Disease. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 341 – 2.
  - 58- Iosub S, Gromischs DS. Leuconychia partialis in Kawasaki disease. *J Infect Dis* 1984; 150: 617 – 8.
  - 59- Rowe PC, Quinlan A, Luke BK. Value of degenerative changes in neutrophils as a diagnostic test in Kawasaki syndrome. *J Pediatr* 1991; 119: 370 – 374.
  - 60- Hara T, Mizuno Y, Ueda K, et al: Neutropenia in Kawasaki disease. *Eur J Pediatr* 1989; 148: 580.
  - 61- Burns JC, Masson WH, Glode MP, Shulman ST, Melish ME, Meissner C, Bastian JF, Beiser AS, et al. Clinical and epidemiological characteristics of patients referred for evaluation of possible Kawasaki disease. United States Multicenter Kawasaki Disease Study Group. *J Pediatr* 1991; 118: 680 – 686.
  - 62- Dengler LD, Capparelli EV, Bastian JF, et al: Cerebrospinal fluid profile in patient with Kawasaki Disease. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 478 – 81.
  - 63- Laxer RM, Schaffer FM, Myones BL, et al: Lymphocytes abnormalities and complement activation in Kawasaki disease. *Prog Clin Biol Res* 1987; 250: 175 – 84.
  - 64- Oates-Whitehead RM, Baumer JH, Haines L, Love S, Maconochie IK, Gupta A, Roman K, Dua JS, et al. Intravenous immunoglobuline for the treatment of Kawasaki disease in children (Review), Vol 4, 2007. The Cochrane Collaboration. (on line)
  - 65- Furusho K, Kamiya T, Nakano H, et al. High-dose intravenous gamma globuline for KD. *Lancet* 1984; 2: 1055 – 88.
  - 66- Mingh-Han-thai , Yhu—Chering Huang, et al. Clinical responses of patients with KD to different brands of intravenous immunoglobulin. *J Pediatr* 2006; 148: 38 – 43.
  - 67- Uehara R. Analysis of potential risk factors associated with Nonresponse to initial intravenous immunoglobulin treatment among KD patients in Japan. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 28: 21 – 6.
  - 68- Jane WN, Lynn AS, McCrindle BW, L.LuAnn Minich, Welston G, Vetter VL, Andrew MA, Jennifer SL, et al. Randomized Trial of Pulsed Corticosteroid Therapy for Primary Treatment of Kawasaki Disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 663 – 75.
  - 69- Takaomi M, Horoyuki S, Takashi T, Shigeru U, Junko S, Norishige Y. A polymorphism in palsema platelet-activating factor acetilhidrolase is involved in resistance to immunoglobulin in treatment of kawasaki disease. *J Pediatr* 2005; 147: 78 – 83.
  - 70- Furukawa S, Matsubara T, Umezawa Y, Motohashi T, Ino T, Yabuta K. Pentoxifiline and intravenous gamma globulin combination therapy for acute KD. *Eur J Pediatr* 1994; 153: 663 – 67.
  - 71- Kuijpers TW, Biezeveld M, Achterhuis A, et al. Longstanding obliterative arteritis in KD: lack of Cyclosporin A effect. *Pediatrics* 2003; 112: 986 – 92.
  - 72- SY-Ahn, DS Kim. Treatment of intraveous immunoglobulin-ressitant KD with metotrexate. *Scand J Rheumatol* 2005; 34: 136 – 39.
  - 73- Burns JC, et al. Infliximab Therapy for refractory Kawasaki disease. *J Pediatr* 2005; 146: 662 – 67.
  - 74- Pozza RD, Bechtold S, Urschell S, Kozuf-Feldman R, Netz H. Subcliical Atherosclerosis, but Normal Autonomic Function after Kawasaki Disease. *J Pediatr* 2007; 151 (3): 239 – 43.
  - 75- McCrindle B, McIntyre S, Kim C, Lin T, Adeli K. Are patients after KD at increased risk for accelerated atherosclerosis? *J Pediatr* 2007; 151 (3): 244 – 248.
  - 76- Uehara R, Ermias D, Holman RC, Nakamura Y, Yashiro M, Oki I, Ogino H, Schonberger LB, et al.

Analysis of Potential Risk factors Associated With  
Nonresponse to initial Intravenous  
Immunoglobulin Treatment Among Kawasaki  
Disease Patients in Japan. *Pediatr Infect Dis J*  
2008; 28: 00-000