Rev. Chil. Pediatr. 58(6); 462-467, 1987

Enfermedad de Kawasaki

Dra. Carmen Avilés L.¹; Dra. Jimena Guerrero R.^{1, 2}; Dra. Erna Lueg. F.³;
Dra. Pía Spalloni M.¹; Dr. Carlos Toro A.^{2,3}.

Kawasaki disease

Among 5399 children admitted to the pediatric wards of a Metropolitan hospital at Santiago, Chile, from January 1984 to December 1986, 6 cases of confirmed Kawasaki disease were detected: all showed fever, cutaneous eruption and ocular and oropharyngeal enanthema. Five showed the typical distal lesions at the limbs. Lymph node enlargement was also evident in 5 children. Age at the beginning of symptoms varied from 8 months to 10 years. Three patients were females. Three children (two boys and one girl) showed echographic evidence of coronary artery involvement, in one of them abnormal Q waves were seen in the electrocardiogram (ECG) at the first month of follow up. Abnormal Q waves were also present at the end of the first month in a fourth patient without echocardiographic signs of coronary lesions. In both cases there were no symptoms attributable to myocardial infarction and normal ECG were recorded 7 and 9 months later respectively. Coronary abnormalities occurred in spite of early standard treatment schedule with acetylsalicylic acid. No cases of meningeal involvement occurred among our cases but one patient had clinical and electroencephalographic signs suggestive of severe reduction of neuronal activity during the acute stage that later disappeared without neurological sequelae. (Key words: Kawasaki disease).

La enfermedad de Kawasaki o síndrome linfomucocutáneo es una vasculitis aguda febril de infancia, de causa desconocida, descrita en 1967 en Japón por dicho autor. Posteriormente se ha detectado en casi todas las regiones y razas del mundo¹⁻³. Sus manifestaciones principales son: fiebre prolongada, conjuntivitis no exudativa bilateral, exantema polimorfo, linfadenopatías cervicales, cambios en las extremidades incluyendo eritema palmo plantar con descamación y alteraciones bucales, caracterizadas por lengua fresa, labios rojos fisurados y enantema orofaríngeo¹.

La afección ocurre predominantemente en niños entre 2 meses y 4 años de edad, pero 15% de los casos suceden en niños mayores. Su diagnóstico es clínico y requiere la presencia de por lo menos cinco de las seis manifestaciones recién

descritas. No hay exámenes de laboratorio patognomónicos pero la trombocitosis en la sangre periférica se considera un hecho relevante para su reconocimiento.

La importancia de la enfermedad radica en que provoca secuelas cardiovasculares, principalmente aneurismas de las arterias coronarias y otros territorios, que se detectan en una proporción significativa de los casos y pueden sufrir complicaciones como rotura, trombosis, infartos, disfunción de músculos papilares, compromiso miocárdico y pericárdico, produciendo una letalidad del orden de 1,4%.

Con el propósito de destacar las manifestaciones clínicas, los hallazgos de laboratorio, los resultados de los estudios cardiovasculares en esta afección y estimular el interés para buscarla, presentamos seis casos estudiados en un servicio de pediatría. No hemos encontrado descrito el síndrome en la literatura nacional.

PACIENTE Y METODO

Entre enero de 1984 y diciembre de 1986, se hospitalizaron 5.399 niños en el Servicio de Pediatría del Hospital Paula Jaraquemada, seis cumplían con al menos cinco de los seis criterios clínicos para el diagnóstico.

1. Servicio de Pediatría, Unidad de Infecciosos. Hospital Paula Jaraquemada.

2. Departamento de Pediatría, División Ciencias Médicas Sur. Facultad de Medicina de La Universidad de Chile.

3. Servicio de Pediatría, Unidad de Cardiología. Hospital Paula Jaraquemada.

tico de Enfermedad de Kawasaki¹. Tres tenían además otras afecciones de origen congénito (síndrome de Down, síndrome de Holt Oram y macrosomía familiar, respectivamente).

En todos los pacientes se realizó anamnesis dirigida, examen físico completo y exámenes de laboratorio seriados incluyendo hemograma, velocidad de eritrosedimentación (VHS), recuento de plaquetas; cultivos bacteriológicos de sangre, orina y deposiciones; exámenes parasitológicos seriados de deposiciones; reacciones de aglutinación (Widal), reacciones de Paul Bunell Davidsohn, proteína C reactiva, antiestreptolisinas O, creatinina, nitrógeno ureico, transaminasas, bilirrubina fosfatasas alcalinas, estudio de inmunoglobulinas y complemento en la sangre; examen completo de orina; radiografías de tórax; ecocardiografías y electrocardiogramas.

En la mayoría de los pacientes se hicieron también exámenes y cultivos de líquidos cefaloraquídeos (LCR), mielocultivos, búsqueda de células de lupus, factor reumatoideo y radiografías de cavidades cardíacas. En un paciente, que además, tenía anemia hemolítica autoinmune, se realizaron recuentos de linfocitos T y B, pruebas de Coombs seriadas, anticuerpos calientes IgG, anticuerpos antipenicilina, estudio de fagocitosis de levaduras y de nitrozol de tetracizol.

Todos los pacientes recibieron aspirina, la mayoría en dosis de 30 mg x kg x día con sólo dos excepciones (5 y 15 mg c kg x día respectivamente) de acuerdo con criterios actualmente aceptados^{2,4,5}. Todos habían recibido antibióticos antes del diagnóstico definitivo.

RESULTADOS

Algunas características generales de los pacientes se expresan en la tabla. La edad fluctuó entre 8 meses y 10 años; cinco niños tenían menos de 20 meses al consultar, y tres menos de 1 año. Tres pertenecían al sexo masculino.

Tres episodios se presentaron en invierno, dos en primavera y uno en otoño. Todos tuvieron fiebre que duró entre 13 y 32 días ($\bar{x}$ 22 $\pm$ DE 8,6 días). Durante la evolución del síndrome febril, todos presentaron erupción cutánea polimorfa y eritema morfiliforme. En todos los casos hubo enrojecimiento conjuntival sin secreción purulenta; eritema, encostramiento y ulceración labial; lengua fresa y enanema faríngeo. En 5/6 casos se observaron lesiones en las extremidades, caracterizadas por edema palmar y plantar, enrojecimiento y descamación de los dedos y ortijos. En el mismo número de pacientes se palparon ganglios cervicales de tamaño aumentado. Debe ser destacado que la erupción cutánea fue recurrente en 4/6 casos, motivando incluso la rehospitalización en dos pacientes: uno en tres oportunidades, la última siete meses después de la primera.

Otros hallazgos comunes fueron piuria estéril en 4/6 pacientes; diarrea en 3/6; artralgias en 3/6 casos; compromiso del sistema nervioso central en 5/6 casos, caracterizado por irritabilidad en 4 y obnubilación y sopor en 1; en ninguno se detectaron signos de irritación meníngea. En 5/6 casos habían síntomas respiratorios, principalmente tos y estertores bronquiales. No se detectaron síntomas ni signos clínicos de compromiso cardiovascular en 5 pacientes: en el otro (caso 3) se palpó un aneurisma axilar izquierdo a los 27 días de evolución.

La velocidad de eritrosedimentación (VHS) fue mayor que 20 mm en la primera hora al ingreso de todos los pacientes (rango 24 a 100 mm $\bar{x}$ 51,1 $\pm$ DE 30 mm, 1ª hora).

Las pruebas de función hepática y renal fueron normales en todos los pacientes. Ningún caso tuvo ictericia.

En 5 niños había discreta anemia normocítica y normocrómica, uno de ellos (caso 1) tuvo además signos significativos de hemólisis; como se señala más adelante. La cantidad de leucocitos en la sangre periférica fue mayor que 10.000 x mm³ en 4/6 pacientes fluctuando entre 5.200 y 15.400 ($\bar{x}$ 11.650 $\pm$ DE 4.0). En todos los casos había desviación izquierda en el hemograma inicial ($\bar{x}$ 1.164, rango 410 a 3.350 baciliformes x mm³). El recuento de plaquetas demostró trombocitosis en 5/6 pacientes, oscilando entre 490.000 y 1.070.000 por mm³ ($\bar{x}$ 692.000 $\pm$ DE 257.332). Sus elevaciones máximas se produjeron en dos casos en la segunda semana de evolución y en los restantes durante la 3ª, 5ª y 6ª semanas respectivamente. La paciente en que no se detectó aumento de las plaquetas (caso 5) fue la primera de la serie y sólo se le tomó una muestra, al comienzo de la enfermedad.

Se determinó proteína C reactiva en 5 pacientes, resultando elevada en 3. Se midieron concentraciones en IgG e IgM en 5/6 pacientes, en dos ambas estaban elevadas, en uno aumentaron las IgG y en otro sólo las IgM. En 4/6 niños afectados se encontró piuria transitoria de más de 25 leucocitos por μ l con urocultivos negativos. No se encontró albuminuria.

La investigación de anticuerpos antinucleares dio resultados negativos en todos los casos. Igualmente las reacciones de Widal, Paul Bunell Davidsohn, antiestreptolisinas O y cultivos bacteriológicos. El complemento fue normal en todos y el factor reumatoideo fue positivo en 3/5

sujetos en que se estudió.

En 4/6 pacientes se hicieron punciones lumbares, obteniéndose LCR de características químico citológicas normales en todos; en el paciente con mayor compromiso sensorial se realizó electroencefalograma que mostró depresión severa de la actividad neuronal, indicando compromiso generalizado cortical y subcortical. Las radiografías de tórax fueron normales en dos pacientes (uno con síntomas respiratorios). De los otros 4 pacientes, todos con síntomas, dos tenían infiltrados intersticiales, uno bronconeumonía y otro combinación de ambos tipos infiltrados.

En tres pacientes (casos 1, 3 y 5) los ecocardiogramas demostraron alteraciones coronarias: en el caso 1, las ecocardiografías del primer mes de evolución mostraban dilatación fusiforme de la coronaria izquierda, pero nueve meses después tenía un aneurisma en el mismo vaso, a pesar de haber recibido aspirina en dosis de 30 mg x kg x día inicialmente y luego 10 mg x kg x día por 7 meses; en él no se han detectado alteraciones electrocardiográficas. El caso 3, el mismo paciente con aneurisma axilar izquierdo, tenía aneurismas que afectaban el origen de ambas arterias

coronarias principales al mes de evolución, siendo el de la derecha casi del mismo diámetro de la aorta; en su electrocardiograma habían ondas Q de más de 4 mm en V_L , V_F y V_4 a V_6 , sin alteraciones de la repolarización ventricular ni evidencia clínica de infarto, pero con fracción de acortamiento del ventrículo izquierdo algo disminuida. En este niño los aneurismas habían disminuido al cabo de siete meses y, dos años más tarde, el electrocardiograma era normal. En el caso 5 la ecocardiografía mostró, tres meses después del ingreso, dilatación leve fusiforme de la coronaria izquierda con engrosamiento de su pared, que persistían después de dos años de seguimiento, sin alteraciones electrocardiográficas. En 2/3 pacientes con lesiones coronarias detectables la duración de la fiebre fue mayor de 14 días, lo mismo puede decirse del paciente que mostró ondas Q patológicas al comienzo de la enfermedad, sin alteraciones ecográficas en esos vasos (tabla).

En los restantes pacientes (3/6) los electrocardiogramas fueron normales en 2 (excepto por taquicardia sinusal); en el tercero (caso 6) habían ondas Q de más de 10 mm en V_5 y V_6 que desaparecieron 15 meses después: en este caso

Tabla
Características generales en 6 niños con enfermedad de Kawasaki

Caso Nº	Sexo	Edad (meses)	Fiebre duración: (días)	Plaquetas máximo x mm ³	Electro-CG (mes evolución)	Eco-2 D (mes evolución)	Recidi- vas	Enfermedad asociada
1	M	8	30	510.000	Normal	(1m) D:CI	Si	Macrosomía AHA1
2	F	p	14	1.070.000	Normal	Normal	No	No
3	M	20	32	540.000	(1m) Q: I, II, L, F, 4-6 (7m) Normal	(1m) A: CI y CD ↓ Fac. (7m) Normal	Sí	No
4	F	8	16	850.000	Normal	Normal	Sí	No
5	F	120	13	114.000*	Normal	(1m) ↑Pared CI (13m) D: CI	Sí	Trisomía 21
6	M	18	27	490.000	(m) Q: 4-6 (9m) Normal	Normal	No	Holt-Ogram

D: Dilatación fusiforme. A: aneurisma. CI: tronco arteria coronaria izquierda. CD: arteria coronaria derecha. DA: arteria coronaria descendente anterior. Fac: fracción de acortamiento. ↓: disminución. ↑: aumento. AHA1: anemia hemolítica autoinmune. Q: ondas q anormales para la edad. *En este caso se realizó sólo un recuento al comienzo de los síntomas.

tampoco se documentaron alteraciones significativas en la ecocardiografía. Sólo en un paciente se observaron alteraciones ecocardiográficas de la función miocárdica: correspondía al niño con aneurismas de ambas coronarias (caso 3).

Lamentablemente no fue posible realizar determinaciones enzimáticas simultáneas en los enfermos con alteraciones electrocardiográficas, pero ninguno tuvo signos de insuficiencia cardíaca, pericarditis o insuficiencia mitral.

Uno de estos pacientes (caso 1) presentó, junto con los signos de enfermedad de Kawasaki, anemia hemolítica autoinmune con anticuerpos calientes IgG positivos, anticuerpos antipenicilina en concentraciones bajas (1/2) y reacción de Coombs directa positiva que persistió durante 5 meses para desaparecer 8 meses después del comienzo de sus síntomas.

DISCUSION

A pesar de los esfuerzos de muchos investigadores, la causa del síndrome de Kawasaki permanece desconocida; la tendencia actual se inclina hacia la búsqueda de un agente infeccioso por tratarse de una enfermedad febril, autolimitada, exantemática, semejante a otras enfermedades infecciosas. La hipótesis más espectacular se refiere al rol que juega un ácaro, el *Dermatophagoides farinae*, en la patogénesis de la enfermedad, ya sea a través de una respuesta inmune a antígenos del ácaro o bien de la acción de éste como vector para algún agente infeccioso, similar a las rickettsias, como el *propionibacterium acnes*, que ha sido identificado en su tubo digestivo y se parece a algunas estructuras encontradas en los ganglios linfáticos, bazo y piel de pacientes afectados. Se ha postulado también una respuesta de hipersensibilidad a uno o más antígenos estreptocócicos, lo que no ha sido confirmado hasta ahora.^{9,10}

Cuatro de nuestros 6 pacientes presentaron las seis manifestaciones clínicas principales, sólo en uno no se detectaron las adenopatías (que ocurren en 70% de los casos) y en otro faltaron las alteraciones de las extremidades (descritas en 76 a 94%), de modo que todos cumplían con los criterios internacionales para el diagnóstico.¹

Se han descrito una serie de hallazgos clínicos asociados a este síndrome que demuestran el compromiso multisistémico que produce^{1,11,12}.

Las alteraciones del sistema nervioso central en nuestros pacientes, fueron moderadas y caracterizadas principalmente por irritabilidad o trastorno leve de conciencia, pero no encontramos casos con síndrome meníngeo, ni alteraciones del líquido cefalorraquídeo, como se describe hasta en 50% de los afectados en otras series¹¹. El niño que sufrió mayor compromiso de conciencia, presentaba alteraciones electroencefalográficas que sugerían compromiso encefálico, atribuible tal vez a la vasculitis que caracteriza el proceso, hecho no suficientemente subrayado en la literatura que, al referirse a las complicaciones neurológicas de la enfermedad, menciona preferentemente la meningitis séptica, excepto en el brote de New England⁶. Convendría tener presente que estos pacientes pueden tener encefalitis con escaso compromiso meníngeo, como parece haber ocurrido en este niño. La frecuencia de artralgias y diarrea (50% de los casos) es mayor que la descrita por otros autores: no sabemos si se debe a diferencias étnicas o al escaso número de pacientes; lo mismo ocurre con la frecuencia con que detectamos infiltrados pulmonares que alcanzó a 4/6 pacientes.

Se ha señalado que la piuria aséptica es causada aparentemente no sólo por arteritis sino también de origen renal y desaparece en la convalecencia^{1,9}.

Si bien la mayoría de nuestros pacientes tuvo taquicardia en algún momento de su evolución, no sufrieron manifestaciones clínicas de compromiso pericárdico, endocárdico o miocárdico, no obstante lo cual tres tenían, después del primer mes de evolución, dilataciones fusiformes o francos aneurismas coronarios y en uno de ellos las lesiones evolucionaron en ocho meses desde dilatación fusiforme a aneurisma, ilustrando la posibilidad de progresión arrastrada, señalada por otros. En otro paciente las lesiones coronarias de la ecografía se acompañaron de disminución de la función ventricular y alteraciones electrocardiográficas sugerentes de isquemia, todas las cuales, afortunadamente habían desaparecido al cabo de ocho meses. A pesar de no contar aún con un seguimiento sistemático, la evolución de nuestros pacientes ilustra las dificultades para predecir el curso que asumían en cada caso de las lesiones coronarias, que puede aún tener diferencias raciales. En efecto, estudios recientes en Japón con arteriografía coronaria demostraron que 22% de los pacientes tenía aneurismas en los

tres primeros meses de evolución, desapareciendo 54% de ellos entre 6 y 24 meses después, regresión que puede comenzar antes de los tres meses de iniciada la enfermedad^{4,12}. En cambio, en una población racialmente diferente la persistencia de lesiones coronarias era del orden de 80% al cabo de 3 años, no observándose regresiones significativas posteriores al 9º mes de seguimiento². Como en las series mayores de pacientes, también en ésta las lesiones coronarias más significativas se detectaron en los niños en quienes la fiebre tuvo mayor duración¹³.

La única explicación que tenemos para la anemia hemolítica de uno de nuestros pacientes, es que se trate de una simple coincidencia entre una reacción inmune, precipitada por la penicilina (ya que se encontraron anticuerpos circulantes contra la droga) y la enfermedad de Kawasaki.

El tratamiento del síndrome de Kawasaki, se puede dividir en dos etapas. En la fase aguda se recomienda actualmente el empleo de aspirina en dosis que fluctúan entre 30 y 100 mg x kg x día, continuado después de la normalización de la temperatura y de la velocidad de sedimentación con 10 mg x kg x día durante un mínimo de tres meses e indefinidamente si existen evidencias de lesiones coronarias. No se ha probado que este tratamiento disminuya la frecuencia de alteraciones coronarias, pero sí de la obstrucción posterior de las mismas. Más recientemente se ha demostrado que la administración de gammaglobulina endovenosa, 400 mg x kg x día durante 5 días, asociada con aspirina en las dosis señaladas, reduce significativamente la prevalencia de anomalías coronarias cuando es suministrada temprano en el curso del síndrome, especialmente los aneurismas gigantes y por ende de infartos del miocardio, cuya ocurrencia se asocia estrechamente con los primeros^{5,8,14-15}. La gran limitación de este tratamiento reside en su elevado costo.

Afortunadamente no se conocen otras complicaciones de la enfermedad que no sean las anomalías vasculares descritas, pero no debe olvidarse que la afección puede presentar recurrencias que, en nuestra serie ocurrieron hasta 7 meses después del primer brote. En todo caso el seguimiento regular de estos pacientes está formalmente indicado con controles ultrasonográficos mientras persista evidencia de lesiones arteriales coronarias.

RESUMEN

Entre 5.399 niños ingresados entre enero de 1984 y diciembre de 1986 a un servicio de pediatría de un hospital metropolitano de Santiago, 6 cumplían los criterios de diagnóstico para la enfermedad de Kawasaki; su edad al comienzo de los síntomas variaba entre 8 meses y 10 años, 3 eran varones; la fiebre duró entre 13 y 32 días, todos tuvieron erupción cutánea, enantema bucal y faríngeo e inyección conjuntival, 5 tuvieron lesiones en las extremidades y en 5 se detectaron adenopatías. La erupción cutánea fue recurrente en 4 pacientes, uno de los cuales sufrió 3 recidivas, la última 7 meses después de la primera hospitalización. Tres niños afectados mostraron evidencia ecográfica de lesiones coronarias y, aunque ninguno tuvo clara evidencia clínica de infarto, uno tenía además reducción de la fracción de acortamiento de ventrículo izquierdo y ondas Q anormales en el electrocardiograma, las que también fueron detectadas en un cuarto paciente sin anomalías ecográficas coronarias. Otro niño presentó simultáneamente signos de anemia hemolítica por anticuerpos calientes IgG y anticuerpos antipenicilina en concentraciones bajas. Todos los niños afectados fueron tratados con aspirina en las dosis recomendadas para este efecto. Ninguno de nuestros pacientes mostró signos clínicos de irritación meníngea pero uno de ellos tuvo marcado compromiso de conciencia y su electroencefalograma mostró severa depresión neuronal, recuperándose completamente más tarde.

REFERENCIAS

1. Kawasaki T.: Clinical features of Kawasaki syndrome. *Acta Paediatr Jpn* 1983; 25: 79-88.
2. Turner-Gomes S., Rose V., Bresina A., Smallhorn, Rowe R.: High persistence rate of established coronary artery lesions secondary to Kawasaki disease among a panethnic Canadian population. *J. Pediatr* 1986; 108: 928-932.
3. Salo E., Pelkonen P., Pettay O.: Outbreak of Kawasaki syndrome in Finland. *Acta Paediatr Scand* 1986; 75: 75-8.
4. Kusakawa S.: Long term administrative care of Kawasaki disease. *Acta Paediatr Jpn* 1983; 25: 205-208.
5. Furusio K., Kamiya T., Nakano H. y cols.: High dose intravenous gammaglobulin for Kawasaki disease. *Lancet* 1982; 2: 1055.
6. Maede R.H., Brandt L.: Manifestations of Kawasaki disease in New England outbreak. *J Pediatr* 1982; 100: 558-562.

7. Newburger J., Takahashi M., Burns S. *et al*: The treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gammaglobulin. *N Eng J Med* 1986; 315: 341-347.
8. Nagashima M., Matsushima M., Matsuoka H., Ogawa A., Okumura N.: High dose gammaglobulin therapy for Wawasaki disease. *J Pediatr* 1987; 110: 710-712.
9. Hamashima Y., Tasaka K., Fujiwara H., Hoshino T., Matsuda S., Kao T.: Kawasaki's disease. Its pathological feature and possible pathogenesis. *Acta Paediatr Jpn* 1983; 25: 108-117.
10. Yamamoto T.: Etiology of the mucocutaneous lymph node syndrome, and the Streptococcus hypothesis. *Acta Paediatr Jpn* 1983; 25: 118-126.
11. Ohtsuka Ch., Watanabe K., Honda T. *et al*: Complication of the central nervous system in Kawasaki disease. *Acta Paediatr Jpn* 1983; 25: 176-179.
12. Kato H., Ichinose E.: Cardiovascular involvement in Kawasaki disease. *Acta Paediatr Jpn* 1984; 24: 132-145.
13. Koren G., Lavi S., Rose V., Rowe R.: Kawasaki disease: Review of risk factor for coronary aneurismas. *J Pediatr* 1986; 108: 256-259.
14. Kohr R.: Progressive asymptomatic coronary artery disease as a late fatal sequela of Kawasaki disease. *J Pediatr* 1986; 108: 256-259.
15. Canter Ch., Bower R., Struss A.: Enfermedad de Kawasaki atípica con aneurisma aórtico. *Pediatrics* (esp) 1981; 12: 457-459.
16. Nakano H., Saito H., Ueda K., Nojima K.: Clinical characteristics of myocardial infarction following kawasaki disease: report of 11 cases. *J Pediatr* 1986; 108: 198-203.