Enfermedad de Kawasaki (síndrome mucoadenocutáneo) letal

Dr. Juan José Latorre L.¹; Dra. M. Virginia Fresno R.²; Dra. Alejandra Henríquez V.¹

Fatal Kawasaki disease

A pathologic study was done to a female infant (5mo) who died suddenly and had typical clinical signs of Kawasaki disease. The cardiac lesions were classified according to the duration of illness at the time of death. Panvasculitis and thrombus of the major coronary arteries (MCA_s), myocarditis, pericarditis, scarring with severe stenosis and calcifications in the MCA_s together with myocardial necrosis and fibrosis were seen.

(Key words: Kawasaki disease, coronary aneurism, thrombus, myocardial necrosis.)

Kawasaki (1967) denominó síndrome linfocutáneo (SLNC) o mucoadeno cutáneo (SMAC) a una enfermedad aguda patológicamente indistinguible de la periarteritis nodosa infantil (PNI)^{1-3, 7-13}.

El diagnóstico diferencial debe realizarse con las enfermedades exantemáticas comunes, síndrome de Stevens Johnson, epidermolisis estafilocócica, shock tóxico estafilocócico, periarteritis nodosa infantil o clásica y vasculitis hiperérgica^{7, 13, 22}.

Su incidencia en Japón es más alta que en el resto del mundo. Anualmente en ese país se presentan 2.500 a 3.000 casos. Afecta preferentemente a lactantes y tiene una letalidad de 1 a 2%. En Chile se han publicado algunos casos⁹ y en el Hospital Luis Calvo Mackenna se han registrado 34. La paciente de este informe, una lactante de 5 meses, corresponde a un caso fallecido bruscamente antes de ingresar al hospital.

MATERIAL Y METODO

Se efectuó estudio anatomopatológico e histológico del material de autopsia de una lactante de 5 meses de edad fallecida súbitamente. Se realizó autopsia a las tres horas de ocurrida la muerte con especial atención al estudio del corazón, arterias coronarias y grandes arterias territoriales. El corazón fue seccionado en forma seriada, estudiándose, además, el sistema de conducción A-V. Las coronarias se analizaron en todo su trayecto, tanto en forma longitudinal como transversal. Las tinciones histológicas para microscopia de luz fueron

hematoxilina eosina (HE) y tinción de Van Gieson elastina (VGE).

CASO CLINICO-PATOLOGICO

Niña de 5 meses de edad, nacida de parto normal después de embarazo de término sin incidentes. Pesó al nacer 3.020 g, midió 48 cm, Apgar 9 y 10. Período neonatal normal, alimentación natural exclusiva.

Había sido sana hasta los tres meses de edad, época en que sufrió coriza, tos y fiebre de 15 días de duración y hasta 39°C de intensidad. Desde el segundo día de aparición de este último signo, se agregaron exantema maculopapular generalizado, inyección conjuntival, enrojecimiento intenso de la mucosa bucal y escoriación labial, edema y eritema palmar y, finalmente, al cesar la fiebre, descamación de la piel de dedos y orejas. Se detectó leucocituria en la primera semana de evolución y leucocitosis con trombocitosis y hemocultivos negativos en la segunda semana (figura 1). Las radiografías de tórax mostraron imágenes de infiltración peribronquial. Habiéndose interpretado el exantema como manifestación de alergia, y de infección urinaria a la leucocituria, se trató tres días con gentamicina y posteriormente siete días con ampicilina. Desde el comienzo de la tercera semana de evolución mejoró paulatinamente pero con persistente hipodinamia y anorexia. Al comienzo de la cuarta semana presentó tos y rechazo de los alimentos, al día siguiente, gritos intermitentes y vómitos persistentes y, después de una noche aparentemente tranquila, despertó en la madrugada, dando fuertes gritos durante 15 minutos, seguidos por mirada fija, falta de respuesta a los estímulos y muerte durante su transporte al servicio de urgencia del hospital.

En la necropsia los hechos fundamentales fueron: peso 5.800 g, talla 65 cm, pániculo adiposo y configuración externa normales. El pericardio se veía distendido y contenía 50 mL de líquido o citrino turbio. Aumento de tamaño del corazón, que pesaba 60 g (VN 29 g). Dilatación de la aurícula derecha. Las arterias coronarias izquierda, circunfleja y derecha muy dilatadas, medían en su origen 1,2 cm de diámetro, disminuyendo éste

1. Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Luis Calvo Mackenna.
2. Becada de Pediatría, Hospital Luis Calvo Mackenna, trabajo de incorporación a la Sociedad Chilena de Pediatría.

progresivamente hasta 0,5 cm en la punta del corazón. Las coronarias principales se encontraban en su totalidad obstruidas por trombos en etapa de organización con calcificaciones y fibrosis de las paredes (figuras 2 y 3). Había evidencia de panarteritis en el examen microscópico de muestras teñidas con hematoxilina-eosina (HE) y con tinciones para fibras elásticas (VGE), asimismo, destrucción y reemplazo de estas últimas por tejido

fibroso. No se encontró degeneración fibrinoide, pero había fibrosis miocárdica, zonas de microinfartos, miocarditis e inflamación del sistema de conducción auriculoventricular, constituyendo los hallazgos más significativos. En la arteria axilar izquierda había un aneurisma y signos de arteritis. No se encontraron signos de compromiso arteriolar ni microvascular en los demás órganos.

CUADRO CLÍNICO - N.E.L. ♀ 5 MESES

Figura 1: Cronología de las manifestaciones clínicas del paciente.

Figura 2: Aspecto macroscópico de las arterias coronarias mayores, que se encuentran dilatadas y con trombos en toda su extensión (flecha negra).

Figura 3: Histograma: aneurismas coronarios trombados, de diámetro mayor que la aorta (A) y pulmonar (P). AI: Aurícula izquierda; Ca: Coronaria anterior; C: circunfleja; Cp: Coronaria posterior.

COMENTARIO

El caso analizado reúne los requisitos clínicos y patológicos del SMAC o enfermedad de Kawasaki y muchos de los factores de alto riesgo de afección aneurismática de las coronarias. Las lesiones macro y microscópicas corresponden a los estados III y IV descritos por Fujiwara³. Durante la evolución de la enfermedad se describen cuatro estados clínico-patológicos. El estado I corresponde a los primeros 10 días, caracterizándose por perivascularitis de capilares, arteriolas y vénulas. Posteriormente, compromiso peri y endovascular de arterias mayores, especialmente coronarias. Pericarditis, miocarditis y endocarditis (pancarditis), valvulitis e inflamación del sistema éxito conductor, son los hallazgos patológicos más significativos de este estado inicial. En el estado II aparecen los aneurismas coronarios, que indican en esencia el compromiso de las arterias con tunicas musculoelásticas y que no están dentro del órgano afectado³⁻¹⁹. La lesión llega a la destrucción y necrosis de la túnica media sin cambios fibrinoides demostrables.

En el caso presentado se encontraron alteraciones de etapas tempranas, como pericarditis y miocarditis y alteraciones propias de etapas tardías de la enfermedad, como obstrucción, calcificación y fibrosis miocárdica, lo cual sugiere que el proceso vasculítico continúa durante la evolución de la enfermedad.

Análisis comparativos en pacientes con PNI y periarteritis nodosa (PN) clásica han podido demostrar que el SMAC y PNI son clínica y patológicamente la misma enfermedad y, a diferencia de la PN clásica, el compromiso es principalmente de las coronarias. Las edades de presentación de SMAC/PNI son las mismas, a diferencia de la PN clásica, en que las edades son mayores y la necrosis fibrinoide de la túnica media es el elemento relevante y característico. Hay, por consiguiente, diferencias que además se expresan en la distribución por sexo; SMAC tiene mayor incidencia en hombres (1,5:1) y en los casos PNI, descritos en Estados Unidos, esta relación es aún mayor (3:1). Esto no es así en las enfermedades del colágeno, que predominan en las mujeres.

La vasculitis en la piel y los músculos es propia de la PN, con equimosis y púrpuras, así como el compromiso de las pequeñas arterias renales con la consiguiente insuficiencia renal aguda. En el SMAC/PNI no existen lesiones renales difusas ni compromiso arteriolar muscular ni cutáneo.

Múltiples teorías^{1, 2, 8, 13, 15} se han planteado sobre la etiología del SMAC. En los trabajos iniciales de Kawasaki, en biopsias obtenidas de piel y ganglios linfáticos se encontraron, con el microscopio electrónico (ME), cuerpos semejantes a rickettsias, pero su patogenicidad aún permanece en estudio. Otras bacterias, citomegalovirus, virus Ebstein-Barr y retrovirus han sido postulados como posibles etiologías sin que hasta el momento se haya podido demostrar el rol patogénico de cada uno de ellos.

Las alteraciones asociadas con el SMAC, que son expresión de una enfermedad multisistémica, han orientado la investigación hacia estudios inmunológicos^{4, 10, 14, 17}, revelando la existencia de complejos inmunes circulantes en todos los estados de la enfermedad. Se postula que la formación de complejos inmunes, con la consiguiente activación del complemento y agregación plaquetaria¹⁷, estimularía la liberación de aminas vasoactivas y otros mecanismos que comprometerían la integridad de la estructura vascular. Sin embargo, la existencia de estos complejos inmunes no parece estar relacionada con la severidad de la enfermedad, ni con la aparición de aneurismas.

En la evolución espontánea la enfermedad presenta 20% de aneurismas coronarios. Este porcentaje se reduce a 11% al asociar tratamiento con ácido acetilsalicílico (30 mg x kg x día) o dipiridamol (2 mg x kg x día) como antiagregadores plaquetarios⁴ y sube a 65% en casos tratados con corticoides.

Los ensayos con plasmaféresis⁴ aún son inciertos, pero la administración de gammaglobulina en altas dosis ha producido resultados promisorios^{17, 23, 25}.

Esta enfermedad puede ser identificada con relativa facilidad si se piensa en ella y se hace una historia acuciosa, lo que tiene gran importancia, pues ella permitirá iniciar oportunamente la vigilancia ecográfica y el tratamiento que, cuando es adecuado, aparentemente reduce la incidencia de complicaciones^{24, 25}.

RESUMEN

Se efectuó estudio anatomopatológico a un lactante de sexo femenino y de cinco meses de edad que falleció súbitamente y tenía los signos clínicos típicos de la enfermedad de Kawasaki. Las alteraciones cardíacas se clasificaron de acuerdo a la duración de la enfermedad en el

momento de su muerte. Panvasculitis, trombosis de arterias coronarias mayores (ACM). Miocarditis, pericarditis y cicatrices con severa estenosis y calcificaciones arteriales con necrosis y fibrosis miocárdica fueron los hallazgos más significativos.

REFERENCIAS

1. Kawasaki T., Kassaki 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.
2. Yanagisawa M., Kobayashi N., Matsuya Sh.: Myocardial infarction. Due to Coronary Thromboarteritis, Following Acute Febrile Mucocutaneous Lymph Syndrome in an Infant. *Pediatrics* 1974; 54: 277-281.
3. Fujiwara H., Hamashima Y.: Pathology of the Heart in the Kawasaki Disease. *Pediatrics* 1978; 61: 100-107.
4. Melish M.: Intravenous immunoglobulin in Kawasaki Syndrome a progress report. *Pediatr Infect Dis* 1986; 5: 212-215.
5. Puczyński M., Ibrahim K., Suárez C., González J.: Bone Involvement in the Mucocutaneous Lymph Node Syndrome. *Clin Pediatr* 1984; 23: 657.
6. Ammerman S., Rao M., Raysdale C.: Diagnostic uncertainty in atypical Kawasaki Disease and a new finding Exudative Conjunctivitis. *Pediatr Infect Dis* 1985; 4: 210-211.
7. Hansen R.: Staphylococcal Scalded Syndrome, Toxic Shock Syndrome and Kawasaki Disease. *Pediatr Clin North Am* 1983; 30: 533-542.
8. Crowley D.: Cardiovascular Complications of Mucocutaneous Lymph Node Syndrome. *Pediatr Clin North Am* 1984; 31: 1321-1329.
9. Avilés C., Guerrero J., Lueg E., Spalloni P., Toro C.: Enfermedad de Kawasaki. *Rev Chil Pediatr* 1987; 58: 462-467.
10. Herrera P.: Cartas al Director. *Rev Chil Pediatr* 1988; 59: 225.
11. Hicks R., Melish M.: Kawasaki Disease. *Pediatr Clin North Am* 1985; 33: 1151-1175.
12. Turner-Gomes S., Rose V., Brezina A., Smallhorn J.: Rowe High persistence rate of established coronary artery lesions Secondary to Kawasaki disease among a panethnic. Canadian population. *J Pediatr* 1986; 108: 928-932.
13. Landing B., Larson E.: Are Infantile Periarthritis 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* 1977; 59 (5): 651-662.
14. Melish M.: Kawasaki Syndrome (Mucocutaneous Lymph Node Syndrome) *Pediatrics Rev* 1980; 2 (4): 107-114.
15. Johnson D., Azimi P.: Kawasaki disease associated with *Klebsiella Pneumoniae* Bacteremia and Parainfluenza type 3 virus infection. *Pediatr Infect Dis* 1985; 4: 100.
16. Villain E., Kachaner J., Sidi D., Blaysat G., Piéchand J.F.: Essai de prévention des anéurismes coronaires de la maladie de Kawasaki par échanges plasmatiques on perfusion d'immunoglobulines. *Arch Fr Pediatr* 1987; 44: 79-83.
17. Bertrand Y., Lamour C., Lasfargues G.: Pericardite tardive on Cours d'un Syndrome de Kawasaki. *Arch Fr Pediatr*; 44: 145-147.
18. Mason W.H., Jordan S.C., Sakai R., Takahashi M., Bernstein B.: Circulating immune complexes in Kawasaki Syndrome. *Pediatr Infect Dis* 1985; 4: 48-51.
19. Bradley M.K., Crowder T.H.: Retropharyngeal Mass in a Child with Mucocutaneous Lymph Node Syndrome. *Clin Pediatr* 1983; 22: 444-445.
20. Hamashima Y., Kishi K., Tasaka K.: Rickettsia-like bodies in infantile Acute Febrile Mucocutaneous Lymph Node Syndrome. *Lancet* 1973; II: 42.
21. Burns J., Wiggins J., Toews W., Newburger S., Leung M., et al.: Clinical spectrum of Kawasaki disease infants younger than 6 months of age. *J Pediatr* 1986; 109: 759-763.
22. Thomas C., Michels, M.D.: Mucocutaneous Lymph Node Syndrome in Adults, Differentiation from Toxic Shock Syndrome. *Am J Med* 1986; 80: 724-728.
23. Nagashima M., Matsushima M., Matsuoka H., Ogawa A., Okomura N.: High dose gamma-globulin for Kawasaki disease. *Pediatr* 1987; 110: 710-712.
24. Cerda M., Talesnik E.: Cartas al Director. *Rev Chil Pediatr* 1988; 59: 287.
25. American Academy of Pediatric. Committee on Infectious Diseases: Intravenous and globulin Use in children with Kawasaki disease. *Pediatrics* 1988; 82: 122.