

Kawasaki y factores de riesgo para peor pronóstico

Kawasaki and risk factors for worse prognosis

Thales Araujo de Oliveira¹, Luiz Carlos Bandoli Gomes Junior², Priscilla Aguiar Araujo³, Beatriz Soffe⁴, Cynthia Torres França da Silva⁵

Palabras-clave:

reumatóloga,
vasculitis,
vasculitis reumatoide,
vasculitis sistémica,
aneurisma.

Resumen

La Enfermedad de Kawasaki (DK) es una vasculitis sistémica aguda, de etiología todavía desconocida. Actualmente ha sustituido la fiebre reumática como la principal causa de cardiopatía adquirida en la infancia, en países desarrollados. Su diagnóstico se basa en la presencia de criterios clínicos, son ellos: fiebre por cinco días, conjuntivitis bilateral no exudativa, alteraciones de los labios y mucosa oral, exantema polimórfico, linfadenopatía cervical, eritema y edema de manos y pies con descamación periungueal. Posee como principal temor la formación de los aneurismas de coronarias. El objetivo del relato de este caso es llamar la atención para los factores que pueden favorecer la formación de estos aneurismas y hasta su recrudescimiento.

Keywords:

rheumatology,
vasculitis,
rheumatoid vasculitis,
systemic vasculitis,
aneurysm.

Abstract

Kawasaki disease is an acute systemic vasculitis of unknown etiology. Currently, it has been replacing rheumatic fever as the main cause of acquired childhood heart disease in developed countries. Its diagnosis is based on the presence of clinical criteria: fever for five days, non-exudative bilateral conjunctivitis, lip and oral mucosa alterations, polymorphic exanthema, cervical lymphadenopathy, erythema and edema of hands and feet with periungual scaling. It has as its main fear the formation of coronary aneurysms. The objective of the report of this case is to draw attention to the factors that may favor the formation of these aneurysms and even their resurgence.

¹ Médico - Médico Residente de Pediatría HMP.

² Médico Pediatra - Médico Residente de Alergia y Inmunología Pediátrica HSE.

³ Médica Pediatra - Médica Residente de Neumología Pediátrica IPPMG-UFRJ.

⁴ Médica Pediatra - Coordinadora del Programa de Residencia Médica en Pediatría del HMP.

⁵ Reumatóloga Pediátrica.

Dirección:

Thales Araujo de Oliveira.

Hospital Municipal da Piedade. Rua da Capela, nº 96. Rio de Janeiro - RJ. Brasil. CEP: 20740-310

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad de Kawasaki (DK) es una vasculitis aguda y multisistémica que acomete vasos pulmonares, cerebrales, cardíacos y de otros órganos, de pequeño y medio calibres^{1,2}.

El primer relato ocurrió en 1967 por el pediatra Tomisaku Kawasaki en Japón¹. Desde entonces, se nota un aumento en el diagnóstico de la enfermedad. Actualmente se estima que la DK alcance alrededor del 1-10/1000 en la población mundial^{1,2} y sustituye la Fiebre Reumática como principal causa de enfermedad cardíaca adquirida en la infancia en países desarrollados^{1,3,4}.

La DK acomete, principalmente, a niños entre 6 meses y 5 años de edad, con el 80% de los casos en esta edad y discreto predominio en el sexo masculino 1,5:1^{1,2}. Su etiología sigue desconocida, se acredita que factores autoinmunes, así como agentes infecciosos y susceptibilidad genética están involucrados en su fisiopatología^{1,3,4}.

Por no haber indicios conclusivos acerca de la etiología de la enfermedad, el diagnóstico se realiza basado en criterios clínicos. Son ellos: fiebre > 39°C por más de 5 días (criterio mandatorio) sumada a por lo menos 4 de 5 de los siguientes criterios: hiperemia conjuntival bilateral; alteraciones en las membranas mucosas de la orofaringe (labios hiperémicos y/o fisurados o lengua "en fresa"); alteraciones cutáneas, incluyendo eritema palmoplantar y/o edema de las manos y pies (en la fase aguda) o descamación periungueal (en la fase de convalecencia); exantema polimorfo, principalmente en tronco, pero nunca vesicular; linfonodomegalía cervical, con al menos un linfonodo > 1,5 cm⁵.

La principal complicación de la enfermedad es la formación de los aneurismas de coronarias.

El tratamiento de la DK se debe iniciar precozmente, de preferencia en los primeros 10 días de la enfermedad, con el objetivo de reducir rápidamente la inflamación y, de esa forma, disminuir el riesgo de secuelas coronarias. Las dos drogas utilizadas con esos objetivos son la inmunoglobulina intravenosa (IGIV) en la dosis de 2g/kg y el ácido acetilsalicílico (AAS) en la dosis antiinflamatoria (80-100 mg/kg/día), con posterior reducción del AAS para 3-5 mg/kg/día, a fin de obtenerse un efecto antiagregante plaquetario⁵.

El objetivo de este relato es describir un caso de enfermedad de Kawasaki que presentó aneurismas en su evolución mismo con diagnóstico precoz y tratamiento en el periodo recomendado y alertar para los factores pronósticos que favorecen a la formación de aneurismas.

RELATO DE CASO

M.A.S., 8 meses, blanco, sexo masculino, inició cuadro de fiebre alta persistente, vómitos y diarrea. Después de 24 horas, presentó exantema maculopapular generalizado con predominio en región palmar. Buscó atención médico al 3º día de evolución, hecha hipótesis diagnóstica de infección de vías aéreas superiores (IVAS) e inició amoxicilina vía oral

(VO). Sin embargo como no presentaba mejora de la fiebre y de los otros síntomas fue llevado nuevamente para evaluación médica al 4º día de tratamiento (7º día de evolución), siendo entonces internado con diagnóstico de gastroenteritis aguda (GEA) y transferido para nuestro servicio. En la internación se presentaba con fiebre alta, facies de sufrimiento agudo, irritabilidad intensa, hiperemia labial y conjuntival, discreto exantema difuso y edema dorsal de manos y pies (Figuras 1 y 2). Los exámenes de laboratorio mostraban anemia (hematócrito 22%), leucocitosis (leucocitos 14.700/uL), trombocitosis (plaquetas > 1.000.000/uL), aumento de pruebas de actividad inflamatoria (PCR 108mg/dL), hipoalbuminemia (Albumina 3,1g/dL). Como el lactante presentaba 5 de los 6 criterios diagnósticos de la DK fue iniciado Inmunoglobulina IV (2 g/kg) y AAS en dosis antiinflamatoria (100mg/kg/día) al primer día de internación. Paciente presentó mejora clínica expresiva, manteniéndose sin fiebre después de 24h del tratamiento. Alrededor del 15º día de evolución el lactante presentó descamación periungueal en dedos de las manos y pies.



Figura 1. Hiperemia labial y conjuntival y discreto exantema difuso.

Ecocardiograma realizado en la internación fue normal, sin embargo el mismo examen hecho después de una semana de internación evidenció dilatación en el ostium de la coronaria izquierda (4mm). Después de 9 días de internación recibió alta



Figura 2. Edema dorsal de manos.

en uso de AAS (3-5 mg/kg/día) y orientación para seguimiento en ambulatorio con reumatólogo y cardiólogo pediátricos.

El ecocardiograma realizado después de 9 meses de tratamiento no presentaba más anomalías, así como los demás exámenes de seguimiento.

DISCUSIÓN

En el caso relatado antes, observamos que el paciente presentó el cuadro típico de DK, pues satisface los criterios necesarios para el diagnóstico. No existe un examen específico para el diagnóstico de la DK, el cual se hace a través de la presencia de los signos y síntomas clínicos descriptos anteriormente. Vale resaltar que los criterios diagnósticos generalmente no son concomitantes, lo que frecuentemente dificulta el diagnóstico¹⁻³.

Recebemos al paciente todavía en la fase aguda de la enfermedad, habiendo sido administrado IGIV el mismo día. Estudios sugieren que la IGIV, cuando iniciada en la fase aguda, es eficaz en reducir el riesgo de aneurisma de las arterias coronarias en hasta el 20%, además de alterar su evolución trifásica y reducir la duración de la enfermedad. Sin embargo, mismo con el tratamiento adecuado el riesgo de acometimiento coronario ocurre todavía en el 4-5% de los pacientes.

La evolución trifásica de la DK consiste en: a) fase aguda, ocurren los signos y síntomas que caracterizan la enfermedad y puede perdurar de 1-2 semanas; b) fase subaguda: 2-4 semanas, cuando ocurre la defervescencia, trombocitosis más expresiva y es la fase donde ocurre el mayor riesgo de complicaciones coronarias, como los aneurismas; c) fase de la convalecencia: 6-8 semanas (se puede prolongar por meses), donde hay recrudescimiento de los signos y síntomas y normalización de los marcadores de laboratorio de inflamación y de la trombocitosis⁵.

Nuestro paciente evolucionó con una de las principales complicaciones de la DK, el aneurisma de coronaria. Harada atribuyó algunos factores que pueden estar asociados a un mayor riesgo de ocurrencia de aneurisma coronario y

estableció un Score (Score de Harada), que a pesar de que no sea ampliamente aceptado por la literatura, podría auxiliar en la previsión de la formación de los aneurismas de coronarias. Según dicho score la presencia de cuatro de los cinco criterios siguientes indica alto riesgo de acometimiento coronario: edad menor que 1 año, sexo masculino, leucocitosis superior a 12 mil, plaquetas superior a 350 mil, hematócrito abajo del 35%, albumina menor que 3,5 g/dl, PCR superior a 3 mg/dl⁶ (Tabla 1).

Tabela 1. Factores de riesgo para formación de aneurisma encontrados en el paciente.

Factores de riesgo para aneurisma	Referencia	Resultados del paciente
Leucograma	> 12.000/mm ³	14.700/mm ³
Plaquetas	350.000/mm ³	1.194.000/mm ³
PCR	> 3	108
Albumina	< 3,5 g/dl	3,1 g/dl
Hematocrito	< 35%	22%
Edad	< 12 meses	9 meses
Sexo	Varón	Varón

Se nota que el paciente del caso relatado, satisfacía todos los criterios de ese score, lo que puede explicar su evolución, pues mismo habiendo iniciado el tratamiento al 7º día de enfermedad, o sea, todavía en la fase aguda, el lactante evolucionó con aneurisma de coronaria. Se sabe que el 4% de esos pacientes pueden presentar aneurismas de coronarias mismo cuando adecuadamente tratados en los primeros 10 días de enfermedad, todavía en la fase aguda⁷.

En el caso relatado hubo regresión del aneurisma después de 9 meses de evolución. La literatura evidencia que la baja edad, pequeñas dilataciones coronarias y el inicio precoz de la terapia con IGIV son factores que podrían influenciar el pronóstico evolutivo de las lesiones coronarias, lo que podría justificar la regresión de los aneurismas de nuestro paciente. La literatura describe que los aneurismas coronarios pueden retroceder en hasta el 50 al 70% de los casos en los primeros 2 años después del inicio de enfermedad⁷.

Algunos factores favorecen esta regresión, como la edad más joven, sexo femenino, aneurismas fusiformes y/o distales. En el caso en que no haya regresión después de este periodo, las lesiones pueden transformarse en estenosis o presentar trombos, con alto riesgo de enfermedad isquémica coronaria. Por lo tanto, se recomienda que todos los pacientes con DK se acompañen por el periodo de tres a cinco años con cardiólogo y reumatólogo pediátricos y realice exámenes de ecocardiograma y electrocardiograma.

Otro pilar del tratamiento de la DK es la administración de AAS. Inicialmente se utiliza la aspirina en dosis antiinflamatorias (80-100 mg/kg/día) por alrededor de 48-72h hasta el paciente quedarse sin fiebre o por 14 días

después del inicio de los síntomas. Después de la fiebre cesar se reduce la dosis del medicamento para niveles antiagregante plaquetario (3-5 mg/kg/día), la cual se deberá mantener por al menos 6-8 semanas (pacientes sin aneurismas) o a largo plazo, a depender del acometimiento coronario^{1-3,5,8}, por toda la vida si persista el aneurisma, o por alrededor de 2 años después de la normalización de las lesiones coronarias por el ecocardiograma, con el objetivo de prevenir la formación de trombos.

Aproximadamente el 10 al 20% de los pacientes con DK son refractarios a esta primera dosis de IGIV. En estos pacientes se aconseja la repetición de la dosis de inmunoglobulina, en la misma posología. Se puede asociar corticosteroides sistémicos a la segunda dosis de la IGIV pues investigaciones muestran que auxilia en la reducción más eficaz de los marcadores inflamatorios y de la fiebre. Nuevos estudios indican el uso eficaz de agentes inmunosupresores, como infliximab y plasmaféresis^{9,10}.

CONCLUSIÓN

La DK es una vasculitis aguda, autolimitada, de etiología todavía desconocida. Actualmente es la principal causa de cardiopatía adquirida en la edad pediátrica en los países desarrollados, lo que hace su diagnóstico precoz y el tratamiento adecuado esenciales para intentar prevenir la formación de los aneurismas coronarios, temida complicación de la enfermedad.

Mismo cuando el tratamiento se realiza adecuadamente, existe todavía un riesgo del 4% de los pacientes presentar comprometimiento cardíaco. Este riesgo aumenta en pacientes de tierna edad, principalmente los menores de 1 año, donde la ocurrencia de complicación coronaria es más notable, haciéndose necesario siempre el rastreo ecocardiográfico para detección precoz y tratamiento dirigido. No obstante, a pesar de temido, el

acometimiento coronario en niños con DK puede ser transitorio, alrededor del 50 al 70% pueden retroceder en los primeros 2 años de enfermedad, principalmente con el uso de la IGIV y/o los biológicos, lo que no excluye la necesidad de seguimiento a largo plazo, por el riesgo de desarrollar enfermedad coronaria en el futuro⁵.

REFERENCIAS

1. Castro PA, Urbano LMF, Costa IMC. Doença de Kawasaki. *An Bras Dermatol.* 2009;84(4):317-31. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0365-05962009000400002>
2. Saguil A, Fargo M, Grogan S. Diagnosis and management of kawasaki disease. *Am Fam Physician.* 2015;91(6):365-71. PMID: 25822554
3. Kim YK, Kim DS. Recent Advances in Kawasaki Disease. *Yonsei Med J.* 2016;57(1):15-21. DOI: <http://dx.doi.org/10.3349/ymj.2016.57.1.15>
4. Ha S, Seo GH, Kim KY, Kim DS. Epidemiologic Study on Kawasaki Disease in Korea, 2007-2014: Based on Health Insurance Review & Assessment Service Claims. *J Korean Med Sci.* 2016;31(9):1445-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.3346/jkms.2016.31.9.1445>
5. Petty R, Laxer R, Lindsley C, Wedderburn L. *Textbook of Pediatric Rheumatology.* 7th ed. Philadelphia: Saunders; 2016.
6. Tewelde H, Yoon J, Van Ittersum W, Worley S, Preminger T, Goldfarb J. The Harada score in the US population of children with Kawasaki disease. *Hosp Pediatr.* 2014;4(4):233-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1542/hpeds.2014-0008>
7. Rangel MAPST. Doença de Kawasaki: Diagnóstico e Seguimento [Tese de doutorado]. Porto: Universidade do Porto; 2011.
8. Burns JC, Franco A. The immunomodulatory effects of intravenous immunoglobulin therapy in Kawasaki disease. *Expert Rev Clin Immunol.* 2015;11(7):819-25. DOI: <http://dx.doi.org/10.1586/1744666X.2015.1044980>
9. Millar K, Manlihot C, Yeung RS, Somji Z, McCrindle BW. Corticosteroid administration for patients with coronary artery aneurysms after Kawasaki disease may be associated with impaired regression. *Int J Cardiol.* 2012;154(1):9-13. PMID: 20851480 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2010.08.070>
10. Oishi T, Fujieda M, Shiraishi T, Ono M, Inoue K, Takahashi A, et al. Infliximab treatment for refractory Kawasaki disease with coronary artery aneurysm. *Circ J.* 2008;72(5):850-2. DOI: <http://dx.doi.org/10.1253/circj.72.850>