REVISTA MEDICA DE COSTA RICA Y CENTROAMERICA LXVI (587) 33-38; 2009

CARDIOLOGIA

IMPORTANCIA DEL DIAGNOSTICO TEMPRANO DE LA ENFERMEDAD DE KAWASAKI

(Revisión Bibliográfica)

Mónica Espinoza Trejos *
Mauricio Edwards Cordero **

SUMMARY

Kawasaki Syndrome is an acute multi-organ vasculitis, whose etiology remains incompletely understood; this illness primarily affects infants and young children. It was originally described by Dr. Tomisaku Kawasaki in Japan, since 39 years ago. Since then, KS has been recognized worldwide in children of every racial group, this disease is characterized by fever, bilateral nonexudative conjunctivitis, polymorphous rash, erythema of the lips and oral mucosa, extremity swelling and/or erythema of the palms and soles and cervical lymphadenophaty. Because of that the diagnosis is based on history and physical examination. The symptoms of Kawasaki syndrome are not unique and diagnosis can be difficult. Coronary artery abnormalities are developed in 15 to 25% of untreated children with this disease. The coronary arteries may show evidence of panarteritis, dilatation or aneurysm formation and may lead to ischemic heart disease or suddenly death. Indeed, Kawasaki Disease is now considered one of the two major causes of acquired heart disease in children, overcoming rheumatic fever in many parts of the world.

* Médico General
** Médico Interno Universitario

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad de Kawasaki (EK) fue descrita por primera vez por el Dr. Tomisaku Kawasaki en 1967, como el síndrome ganglionar mucocutáneo febril agudo, la cual fue considerada como una enfermedad benigna, de etiología desconocida, autolimitada y sin secuelas. Años más tarde publica 22 casos, denominados como "síndrome mucocutáneo ocular" (13); un año después, se descubre la primera secuela de la enfermedad al realizarse una autopsia a un niño con este diagnóstico, que había muerto en forma súbita e inesperada, descubriendo una trombosis en una arteria coronaria (3). Posteriormente se publicaron una serie de casos de EK, los

cuales presentaban anormalidades electrocardiográficas, estableciéndose que la afección cardiaca era un hecho común en esta enfermedad (13). En 1978 se publican los primeros criterios de la EK por parte del Centro de Control y Prevención de las enfermedades (CDC), modificando los propuestos por el Dr. Kawasaki y diez años mas tarde se aprueba el uso de la inmunoglobulina intravenosa (IGIV) por parte de la Academia Americana de Pediatría, además aprueban la utilización conjunta del ácido acetilsalicílico (AAS) como parte del tratamiento definitivo. Los criterios definitivos para el diagnóstico así como las guías terapéuticas de la enfermedad de Kawasaki fueron dictados en 1993 por la Asociación Americana del Corazón (AHA), y son la base del diagnóstico, a falta de otras pruebas que puedan orientarnos a esta patología. Los criterios diagnósticos determinados por la AHA, se establecieron para la detección temprana de la EK, con el fin de poder aplicar el tratamiento adecuado y así disminuir sus complicaciones, principalmente la patología cardiaca, ya que se menciona que en los países en desarrollo, la EK ha sustituido a la Fiebre Reumática aguda como la causa más frecuente de cardiopatía adquirida en los niños (11). De acuerdo con la literatura la EK afecta a niños menores de 9 años, con una incidencia creciente en el grupo de edad menor de 6 años, el 78.4% eran menores 5 años de edad, y 96.3% eran de 0 a 9 años de edad, prevaleciendo en el sexo masculino en una proporción 1.5:1 respectivamente (16). Tal es el énfasis que se le ha dado a nivel mundial al diagnóstico temprano como prevención de sus complicaciones, que la EK es ahora un deber diagnosticarla de una forma temprana, similar a apendicitis, intususcepción y meningitis bacteriana (18). Aunque el tratamiento de la EK y especialmente de sus complicaciones se da en el tercer nivel de atención (intrahospitalario), está claro que para lograr llegar a este diagnóstico y hacerlo de una manera temprana es fundamental que el médico general encargado del primer nivel de atención, servicio de emergencias y consulta privada, posea los conocimientos básicos acerca de esta enfermedad la cual si no se detecta tempranamente puede llevar a la muerte.

Etiologia

Los factores epidemiológicos y la presentación clínica autolimitada sugieren que la EK muestra una etiología infecciosa. Sin embargo hasta ahora no se ha documentado el agente etiológico. Además presenta un patrón de incidencia estacional, con mayor predominio durante los meses de primavera e inicio del verano, similar a varias enfermedades virales infecciosas (16).

Patología

En la EK la vasculitis es de tipo sistémica, y tiende a ser más severa en las arterias de mediano calibre, sin embargo pueden afectarse las pequeñas arteriolas y grandes arterias, capilares y venas. La afección de las arterias coronarias es frecuente, siendo esta la más llamativa de las lesiones ya que puede llevar a producir infarto de miocardio. La EK y la Poliarteritis Nodosa de tipo adulto pueden ambas causar aneurismas de la arteria coronaria, sin embargo la histopatología difiere de manera importante por la predilección de arterias coronarias y que el modelo de inflamación en la EK que involucra un edema llamativo e infiltración de linfocitos T CD8-positivos y macrófagos con una pequeña o ninguna necrosis fibrinoide y pocas células polimorfonucleadas (4). En la etapa aguda de la enfermedad se producen cambios inflamatorios en varios órganos (miocarditis, pericarditis, valvulitis, meningitis aséptica, neumonitis, linfadenopatía, hepatitis), debido a la presencia de células inflamatorias en los tejidos comprometidos. A nivel de la pared del vaso el cambio patológico más temprano, es la acumulación subendotelial de células mononucleares, principalmente linfocitos T, monocitos, y macrófagos (8). Posteriormente se produce la destrucción de la media, lo que favorece la dilatación y la

consecuente formación del aneurisma. Los aneurismas presentan una tendencia a aparecer en el tronco de las tres arterias coronarias mayores, predominantemente en el segmento proximal a las bifurcaciones (15). En etapas más avanzadas de la afección vascular puede desarrollarse estenosis y oclusión arterial por trombos con o sin recanalización, reportados por autopsia. La patogenia de lesión de la arteria coronaria en la EK es secundaria a la acción combinada de citoquinas en el endotelio vascular de las diferentes células cardiacas (12). El aneurisma de la arteria coronaria ocurre en la minoría de los niños en fase aguda de la Enfermedad de Kawasaki (19). Aunque la vasculitis de las arterias coronarias ha sido la más estudiada, pueden afectarse otras arterias de gran y mediano tamaño y como se menciona anteriormente con debilitamiento de la pared o con un posible resultado en la formación de aneurismas y estenosis (7). La mayoría de las muertes súbitas en la EK son debidas a lesiones cardiacas, principalmente por infarto agudo del miocardio, o bien debidas a ruptura de un aneurisma, miocarditis o lesiones en el sistema de conducción. Histológicamente el miocardio muestra áreas de necrosis coagulativa e infiltración polimorfonuclear consistente con un infarto del miocardio anterior (9).

Manifestaciones Clínicas Y Diagnóstico.

En ausencia de una prueba diagnóstica específica, la enfermedad Kawasaki es un diagnóstico clínico, basado en la historia característica, el hallazgo físico y la exclusión de otras enfermedades**.** Los criterios diagnósticos modificados por el AHA se mencionan en la tabla No. 1.

Tabla #1. Criterios Diagnósticos de EK

Criterios diagnósticos para el Diagnostico de Enfermedad de Kawasaki
• Fiebre de mas de 5 días de evolución • Cuatro de los siguientes 5 signos: 1. Conjuntivitis bilateral no exudativa 2. Rash polimorfo 3. Cambios en labios y boca • labios rojos, secos y fisurados • eritema de boca y faringe 4. Cambios en extremidades • eritema en palmas y plantas • edema de manos y pies • descamación de manos, pies y periné 5. Adenopatía cervical • máximo 15mm, unilateral, única, dolorosa, no supurada. ***No evidencia de otra enfermedad que explique las manifestaciones.***

Fuente: tomado de Archivo Pediátrico Uruguayo. 2003; 74.

Criterios diagnósticos: 1) **Fiebre:** El primer día de la fiebre es considerado el primer día de la enfermedad, aunque algunos pacientes pueden presentar uno o más de los otros síntomas clínicos el día antes del inicio de la fiebre. La fiebre es generalmente elevada: 39 a 40ºC, o mayor con una duración de más de cinco días y típicamente la fiebre no responde bien al acetaminofén. Aunque el criterio clínico para la fiebre era clásicamente más de 5 días en la duración, el diagnóstico y la intervención temprana no nos permite esperar tanto tiempo (18). La fiebre sin tratamiento adecuado puede persistir una a dos semanas, y tiende a prolongarse hasta tres o cuatro semanas. Sin embargo con el tratamiento recomendado (IGIV y AAS), la fiebre remite en uno a dos días después de iniciado el mismo.

2) **Afectación ocular**: Se evidencia una hiperemia conjuntival usualmente poco después del

ataque de fiebre. La afectación de la conjuntiva bulbar es más evidente que la de la conjuntiva palpebral. En algunos casos la inyección conjuntival no involucra obviamente la conjuntiva bulbar, sin embargo, la conjuntiva palpebral puede inyectarse. La hiperemia suele ser bilateral no exudativa, y se da aproximadamente en un 90% de los casos (1).

Al no presentar exudados, como usualmente se presenta en las conjuntivitis bacterianas, nos puede orientar hacia una "conjuntivitis seca", sin embargo, estrictamente no está afectada la conjuntiva, sino que es la presencia de pequeños vasos dilatados la que determina el enrojecimiento. La hiperemia conjuntival es más débil alrededor del iris, formando un halo más claro alrededor del mismo; la mayoría tiene pronta resolución, aunque una moderada inyección conjuntival puede persistir por una a dos semanas. Puede ser frecuente la presencia de uveítis anterior, la cual puede ser descubierta por lámpara de hendidura.

3) **Cambios en labios y boca:** Estos se pueden identificar por eritema, sequedad, fisuras y sangrado espontáneo o con el mínimo contacto. A nivel de la boca se evidencia eritema de la mucosa oral y faríngea, lengua aframbuesada con papilas prominentes eritematosas. No se observan ulceraciones, exudados, ni manchas de Koplik. La lengua aframbuesada no es un rasgo específico de la Enfermedad de Kawasaki, y puede estar presente en otras enfermedades mediadas por toxinas como en las enfermedades estreptocóccicas y estafilocóccicas (1,2).

4) **Erupción cutánea:** Estas pueden adoptar varias formas de presentación, lo más característico es la presencia de un rash cutáneo eritematoso, polimorfo, máculo-papular no específico. El uso del término máculopapular para describir un salpullido no es muy específico, así que un salpullido máculopapular también podría ser debido a la Enfermedad de Kawasaki, sin embargo, el rash o salpullido no debe ser vesicular ni en bulas (18). En ocasiones puede ser de tipo escarlatiniforme o con algunas manifestaciones similares al eritema polimorfo. Ocasionalmente puede darse la presentación de pequeñas pústulas, sobre todo en la superficie de las zonas de extensión. Las lesiones elementales pueden acompañarse de púrpura, lo cual tiende a ser infrecuente, pero de alguna forma característico. Se ha observado que las manifestaciones cutáneas tienden a acentuarse con la fiebre y tienen un patrón cambiante. Se ha visto más marcado, el eritema cutáneo en la zona del pañal, siendo muy fácilmente confundido con una dermatitis del pañal o con una candidiasis. Estas manifestaciones cutáneas también se pueden presentar en enfermedades estreptocóccicas y estafilocóccicas, ya que afectan del mismo modo el área del pañal (10). La descamación cutánea en la fase aguda de la enfermedad está presente sobre todo en el área perineal, afectando el escroto en los varones y en las niñas los labios mayores y puede haber presencia de eritema a nivel del meato urinario.

5) **Cambios en las extremidades:** Se encuentran el edema, eritema o descamación de las palmas y plantas de los pies (5). La mayoría de estos hallazgos se presentan en una fase tardía por lo que no son útiles para el diagnóstico de fase aguda, así como edemas indurados periféricos, descamación periungueal la cual ocurre a los 10-18 días después de iniciado el cuadro (1). Este edema sobre todo a nivel del dorso, no deja Godete, es un edema "molesto", evidenciándose porque el niño "no quiere pararse", "no quiere caminar", o no puede sostener objetos con sus manos (13). Estos cambios ocurren dentro de los primeros 5 días (17)**,** además llega a causar un dolor establecido por la inflamación de pequeñas y medianas articulaciones. El eritema en las extremidades se presenta de forma bilateral y se caracteriza por ser intenso en presencia de fiebre, con cambios abruptos, llegando a desaparecer; deja una piel de características normales, para posteriormente

reaparecer. La inflamación articular puede afectar medianas y grandes articulaciones, aunque lo más frecuente es que afecte a las de pequeño tamaño, evidenciándose a nivel de las manos por la presencia de dedos de aspecto fusiforme. Después de uno a dos meses de la enfermedad, pueden desarrollarse surcos transversales en las uñas o las llamadas líneas de Beau, las cuales desaparecen con el crecimiento o por recambio (14).

6) **Adenopatía cervical:** la adenopatía cervical es el signo menos frecuente. Se considera que el tamaño de la adenopatía debe ser mínimo de 1,5 cm y generalmente es unilateral. Puede acompañarse de eritema de la piel, pero la adenopatía no presenta fluctuación, la linfadenopatía cervical es no supurativa, y se presenta en el 50% al 75% de los pacientes (1). Se han asistido niños con EK que inicialmente son catalogados como portadores de una adenitis cervical, por lo que se debería tener en cuenta a la EK en los pacientes con adenopatía inflamatoria de cuello que no responde a los antibióticos y que no tiene otra causa que la explique.

DIAGNÓSTICO

Como se menciona al inicio de este apartado el diagnóstico de la EK es basado en la clínica y la exclusión de otras enfermedades. Existen discrepancias entre la escuela japonesa y la norteamericana en cuanto a la formulación del diagnóstico de la enfermedad de Kawasaki. Según la escuela norteamericana el diagnóstico se establece con la presencia de fiebre de más de cinco días de duración, más cuatro de los cinco criterios restantes o la presencia de fiebre y aneurisma de la arteria coronaria, más tres criterios adicionales (2), y para catalogar como Kawasaki atípico se requiere, tres o menos de los síntomas clásicos y demostrar la presencia de aneurismas coronarios por ecocardiografía o menos frecuente por angiografía coronaria (6).

En Japón no se requiere estudio ecocardiográfico para realizar el diagnóstico de la enfermedad de Kawasaki, cuando la sintomatología no es completa. Sin embargo en la literatura de origen japonés se menciona que, si sólo se detectan cuatro de los síntomas clásicos, la enfermedad se cataloga como Kawasaki atípico, y si hay tres síntomas principales se cataloga como Kawasaki sospechoso.

Es importante enfatizar que los criterios pueden presentarse secuencialmente ya que los llamados casos incompletos pueden evolucionar con el tiempo a casos completos. Así el diagnóstico de EK debe ser considerado en cualquier niño con una enfermedad febril particularmente si persiste por más de cuatro o cinco días.

Complicaciones Cardíacas y tratamiento

La meta del tratamiento inicial es reducir la fiebre, la inflamación del miocardio y de las paredes de las arterias coronarias y la trombosis coronaria, para así prevenir las secuelas cardiacas subsecuentes. El tratamiento estándar de la Enfermedad de Kawasaki incluye Inmunoglobulina intravenosa (IGIV) y aspirina oral (ASS). No se debe utilizar otro tipo de antiinflamatorio no esteroideo, ni tampoco acetaminofén para el tratamiento de los síntomas de esta enfermedad. El tratamiento precoz es el objetivo principal para disminuir las manifestaciones cardíacas de mayor relevancia clínica como lo son, el aneurisma coronario y el infarto agudo del miocardio que se presentan hasta en un 20-25%, debido al pronóstico reservado en aquellos que no son diagnosticados y por tanto no tratados de una forma temprana, convirtiéndose en la principal causa de morbilidad y mortalidad. Se ha demostrado que si se administra gammaglobulina en los primeros días de la enfermedad, este riesgo se reduce a un 2-4% (10).

RESUMEN

El Síndrome de Kawasaki es una vasculitis aguda multisistémica,

cuya etiología es desconocida, la cual afecta principalmente a infantes. Esta patología fue descrita en 1967, Japón por el Dr. Tomisaku Kawasaki. Desde entonces esta patología ha sido reconocida en niños de todas las razas al rededor del mundo, la cual se caracteriza por fiebre, conjuntivitis no exudativa bilateral, rash polimórfico, eritema de labios y mucosa oral, cambios en extremidades como eritema y/o edema en palmas y plantas y adenopatía cervical. Por tal motivo el diagnóstico está basado en la historia clínica y el examen físico, no obstante estas características no son únicas de la enfermedad de Kawasaki lo que dificulta su diagnóstico. Las anormalidades de las arterias coronarias se desarrollan en 15-25% de los niños no tratados tempranamente; estas anormalidades incluyen pananteritis, dilatación o formación de aneurismas y puede llevar a enfermedad isquémica o repentinamente a la muerte. De hecho actualmente la Enfermedad de Kawasaki es considerada como una de las dos principales causas de enfermedad cardiaca adquirida en niños, sobrepasando a la Fiebre Reumática en muchas partes del mundo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Apuy. JJ. Enfermedad de Kawasaki. 2003; 564:109-113.
2. Brogan P, et al. Kawasaki disease: an evidence based approach to diagnosis, treatment, and proposal for future research. Arch Dis Child 2002;86:286-292.
3. Burns JC, et al. Kawasaki Disease: a brief history. Pediatrics 2000; 106(2): 27.
4. Burns JC, Glodé M. kawasaki syndrome. The Lancet 2004; 364: 533-44.
5. Fong N.C, et al. Evaluation of the Eficacy of Treatment of Kawasaki Disease Before Day 5 of Illness Pediatr Cardiol 2004;25:31-34.
6. Han RK, et al. Recognition and management of Kawasaki disease. CMAJ. 2000 Mar 21;162(6):807-12.
7. Jibiki Toshiaki, et al. Efficacy of intravenous immune globulin therapy combined with dexamethasone for the initial treatment of acute Kawasaki disease. Eur J Pediatr 2004:163: 229–233.
8. Krasovec. S, et al. Enfermedad de Kawasaki, evaluación inmunològica de 26 casos. Medicina (Buenos Aires) 2001; 61:8-14.
9. Kuijpers TW, et al. Longstanding obliterative panarteritis in Kawasaki disease: lack of cyclosporine A effect. Pediatrics. 2003 Oct;112(4):986-92.
10. Martínez Ruiz, et al. Incidencia y características clínicas de la enfermedad de Kawasaki. An Pediatr. 2003; 59: 323-327.
11. Meissner HC, et al. Kawasaki syndrome: where are the answers? Pediatrics. 2003 Sep;112(3 Pt 1):672-6.
12. Okada T, et al., Noninvasive assessment of the early progression of atherosclerosis in adolescents with Kawasaki disease and coronary artery lesions. Pediatrics 2003;107: 1095–99.
13. Prego, Javier. Enfermedad de Kawasaki. Arch Pediatr. 2003; 74:99-113.
14. Rowley AH, et al. Kawasaki syndrome. Pediatr Clin North Am. 1999 Apr;46(2):313-29.
15. Rozo J, et al. Kawasaki disease in the adult: a case report and review of the literature. Tex Heart Inst J. 2004;31(2):160-4.
16. Ruey-Kang R, et al. Epidemiologic characteristics of children hospitalized for Kawasaki disease in California. Pediatr Infect Dis J 2002;21:1150-5.
17. Terai M, et al. Prognostic impact of vascular leakage in acute Kawasaki disease. Circulation. 2003 Jul 22;108(3):325-30.
18. Yamamoto L, et al. Kawasaki Disease. Pediatric Emergency Care. 2003; 6: 422-424.
19. You Bin D, et al. Impaired endothelial fuction in the brachial artery after Kawasaki disease and the effects of intravenous administration of vitamin C. Pediatr Infect Dis J. 2003; 22: 34-39.