



Enfermedad de Kawasaki o Síndrome ganglionar mucocutáneo

DEPARTAMENTO DE MEDICINA.
UNIDADES DE INTERNACIÓN DE CLINICA PEDIATRICA
Fecha junio 2018

Introducción

La Enfermedad de Kawasaki (EK) o síndrome ganglionar mucocutáneo es una vasculitis febril aguda, multisistémica, de etiología desconocida y patogenia inmunológica, sobre una base genética (se han descripto 6 genes involucrados en el riesgo para EK), que se manifiesta en lactantes y niños de corta edad; un 85% de los afectados son menores de 5 años. Presenta criterios clínicos definidos para su diagnóstico, y su curso es autolimitado en sesenta días.

El compromiso cardiológico está presente en el 40% de los casos, y las alteraciones coronarias en un 20% de los pacientes. La mortalidad varía entre un 0.2 al 1% debido a miocarditis o infarto agudo de miocardio (IAM), secundario a arteritis coronaria similar o idéntica al patrón de la poliarteritis nodosa infantil.

Clínica

El diagnóstico es clínico, no existen marcadores biológicos para el diagnóstico de certeza.



La EK típica, requiere la presencia de fiebre y 4 criterios principales. En presencia de aneurismas coronarios, el diagnóstico se puede hacer con 3 o 4 criterios. Se define enfermedad incompleta cuando presenta menos de 4 criterios y atípica a manifestaciones no frecuentes con compromiso coronario. El diagnóstico puede establecerse antes del quinto día en pacientes que cumplen los criterios clínicos y/o son evaluados por un especialista. (Cuadro 1)

Cuadro 1: Definición de Casos típicos, incompletos y atípicos.

Casos típicos	Casos incompletos	Casos atípicos
<ul style="list-style-type: none">- Conocer el cuadro- Fiebre más de 5 días + 5 criterios mayores o 4 criterios mayores- Con compromiso cardiovascular o sin él- Sin otras enfermedades	<ul style="list-style-type: none">- Alto índice de sospecha- Fiebre más de 5 días con: Menos de 4 criterios mayores + criterios acompañantes- Con compromiso cardiovascular- Sin otras enfermedades- Seguimiento	<ul style="list-style-type: none">- Síndrome febril prolongado- Manifestaciones infrecuentes (síndrome urémico hemolítico, ictericia obstructiva, abdomen agudo, trombocitopenia)- Siempre hay compromiso coronario

Tomado de Newburger et al. Circulation. 2004; 110(17):2747-71.

Criterios diagnósticos principales

1. Fiebre persistente por más de 5 días que no responde a antitérmicos ni a antibióticos.

2. Inyección conjuntival bilateral sin exudado.
3. Cambios en las extremidades:
 - Período agudo (0-12 días): eritema de las palmas de las manos y de las plantas de los pies, con edema indurado.
 - Período subagudo (12-45 días): descamación de las puntas de los dedos.
 - Período de convalecencia (45-60 días): líneas de Beau (estrías transversales en las uñas). Útil para el diagnóstico retrospectivo.
4. Cambios en la piel: exantema polimorfo, morbiliforme, escarlatiniforme, marginado, mixto.
5. Cambios en los labios y en la cavidad oral: Eritema, edema y/o fisura de los labios, lengua aframbuesada, queilitis y congestión difusa de la cavidad oral y faríngea.
6. Adenopatía cervical aguda y no purulenta, uni o bilateral. (>1.5 cm)

Criterios clínicos asociados

- Irritabilidad (34 %)
- Letargo (6.5%)
- MNG aséptica (3.5%)
- Compromiso coronario (18%)
- Compromiso cardíaco (34%)

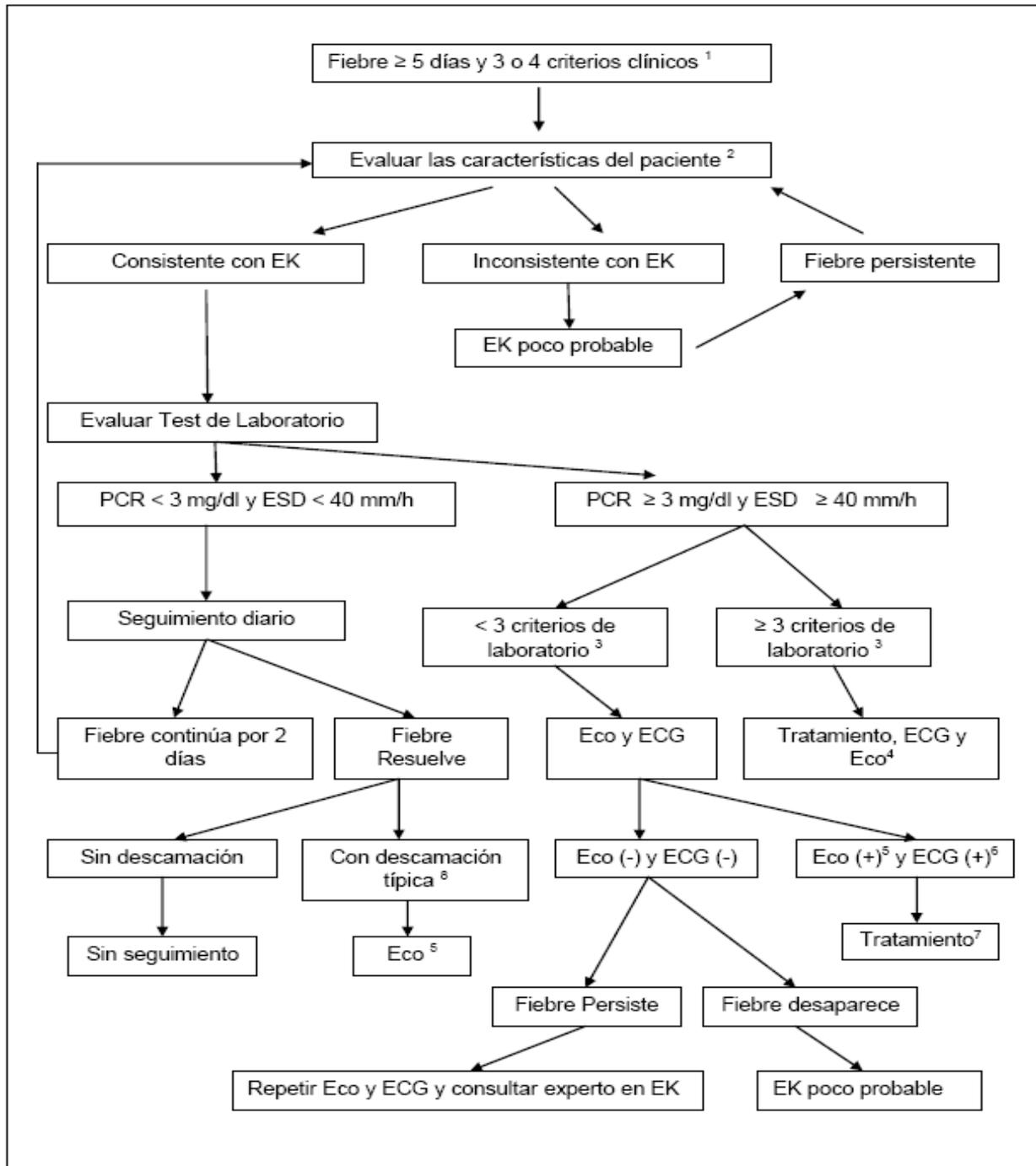


- Hidrops vesicular (9%)
- Dolor abdominal / diarrea (32%)
- Compromiso hepático, elevación de transaminasas (32.5%)
- Ictericia obstructiva (7%)
- Uretritis (7.7 %)
- Piuria estéril (20 %)
- Artralgias/ Artritis (22%)
- Reactivación BCG (6.5%)
- Líneas de Beau (30%)

Los criterios asociados adquieren relevancia especialmente en los casos incompletos.

Se presentan casos incompletos y /o atípicos en todas las edades pero más frecuentemente en menores de dos años y mayores de 10 años, que requieren un seguimiento clínico, electrocardiográfico y ecográfico cardíaco como "casos posibles". Ver algoritmo de seguimiento de casos incompletos.

Algoritmo de seguimiento en casos incompletos





PCR: proteína C reactiva; ESD: eritrosedimentación; Eco: ecocardiografía bidimensional transtorácica;

EK: enfermedad de Kawasaki.

Tomado de: Vainstein E., Baleani S. Revista del Hospital de Niños (B. Aires) 2007; 49(222): 93-98.

¹ Niños ≤ 6 meses de edad, al día ≥ 7 de fiebre sin otra explicación: deben ser sometidos a estudios de laboratorio y si hay evidencias de inflamación sistémica, realizar ecocardiografía, aun si el niño no tiene criterios clínicos.

² Véase Criterios de diagnóstico. Características que sugieren otra enfermedad: conjuntivitis exudativa, faringitis exudativa, lesiones intraorales discretas, exantema vesicular o bulloso, o adenopatías generalizadas. Considerar diagnósticos alternativos.

³ Criterios de laboratorio: albúmina ≤ 3 g/dl, anemia para la edad, aumento de GPT, recuento plaquetario $\geq 450.000/\text{mm}^3$ después de 7 días, recuento de glóbulos blancos $\geq 15.000/\text{mm}^3$ y orina con ≥ 10 glóbulos blancos/campo.

⁴ Puede tratar antes de realizar ecocardiografía.

⁵ Ecocardiografía: Es considerada positiva: la presencia de refringencia perivascular, diámetro interno de arterias coronarias > 3 mm en < 5 años, y > 4 mm en > 5 años de edad, o si el diámetro de un segmento mide $\geq 1,5$ veces que el segmento adyacente o en relación con la aorta, o si hay claramente irregularidad en la luz coronaria. O si se encuentran cualquiera de tres condiciones: Z score de la arteria coronaria descendente anterior izquierda o la arteria coronaria derecha ≥ 2.5 ; se observan aneurismas de las arterias coronarias; o ≥ 3 otras características sugestivas incluyendo, disminución de la función ventricular, regurgitación mitral, efusión pericárdica, o Z scores de la arteria descendente anterior izquierda o



arteria coronaria derecha de 2 a 2.5. Realizado por un ecocardiografista entrenado

⁶ ECG patológico: arritmias, taquicardia, prolongación del intervalo PR, bajo voltaje de ondas R, cambios en la onda ST-T, ondas Q anormales, trastornos de la repolarización.

⁷ Si la ecocardiografía o el ECG son positivos, se debe administrar tratamiento dentro de los 10 días del comienzo de la fiebre y más allá de los 10 días aquellos pacientes con signos clínicos y de laboratorio que indican actividad inflamatoria. (Ver laboratorio)

⁸ Descamación típica, se inicia bajo el lecho ungueal de los dedos de las manos y luego de los pies.

Se deben descartar otras patologías (Cuadro 2).

Cuadro 2 Diagnósticos diferenciales

Enfermedades	Características diferenciales	Signos ausentes	Laboratorio
Virales: Mononucleosis Infecciosa	Amigdalitis membranosa. Linfadenitis cervical bilateral y generalizada, hepato y esplenomegalia	Fisuras labiales. Lengua aframbuesada. Edema de manos y pies.	Linfomonocitosis, ESD elevada, Ac IgM ACV paea Epstein Bar positiva. Monotest positivo
Sarampión	Triple catarro: conjuntivitis purulenta, descarga nasal, neumonitis/neumonía. Enantema, Koplic, 3 o 4 días de fiebre y luego exantema.	Fisuras labiales. Lengua aframbuesada. Edema de manos y pies.	Linfomonocitosis, linfopenia. ESD elevada. IgM Sarampión positiva

Enterovirus	Tos, rinitis, signos de toxicidad y características estacionales.	Fisuras labiales. Lengua aframbuesada. Edema de manos y pies.	Leucocitosis o leucopenia. ESD elevada.
Dengue	Fase febril: Fiebre elevada, con dolor retrocular, inyección conjuntival, cefalea, artralgias y mialgias generalizadas, astenia. Erupción en la piel. Hepatomegalia. Prueba de torniquete positiva. Sangrados nasal o gingival leves. Estacionalidad	Fisuras labiales. Lengua aframbuesada. Edema de manos y pies.	Leucopenia progresiva seguida de linfocitosis con linfocitos atípicos. Hematocito elevado. Trombocitopenia. Enzimas hepáticas levemente aumentadas. Pruebas serológicas o TR-PCR para Dengue positivas.
Bacterianas Escarlatina	Faringitis exudativa, exantema escarlatiniforme, signo de Pastia, fascies de Filatow. Raro en menores de 4 años.	Inyección conjuntival. Fisuras labiales. Edema y eritema de manos y pies.	Test rápido o cultivo de fauces positivo para <i>Streptococo β hemolítico</i>
Shock tóxico estafilocócico	Curso rápido. Shock. Hipotensión. Compromiso renal. Focos de infección estafilocócica. Raro en niños muy pequeños	Linfadenopatía	Urea elevada. CPK elevada. Trombocitopenia. Cultivos positivos para estafilococos
Leptospirosis	Rara en niños. Manifestaciones hemorrágicas en conjuntivas y piel.	Fisuras labiales. Eritema en manos y pies.	Trombocitopenia. Hipoalbuminemia.
Colagenopatías Artritis Reumatoidea Juvenil	Exantema fugaz con el ascenso térmico. Compromiso columna	Inyección conjuntival. Fisuras labiales.	Leucocitosis (a veces reacciones leucemoides). Anemia.

	cervical. Enfermedad evolutiva.	Lengua aframbuesada. Descamación.	ESD y PCR elevadas. Aumento de la fracción α_2 y gamaglobulinas. Hipoalbuminemia.
Síndrome de Stevens Johnson	Compromiso pluriorificial, con preferencia en las mucosas. Úlceras corneales. Antecedente de exposición a drogas	Edema y eritema de manos y pies. Lengua aframbuesada.	No hay hiperplaquetosis
Poliarteritis Nodosa	Mononeuritis múltiple. Hipertensión arterial. Compromiso renal. Enfermedad evolutiva.	Inyección conjuntival. Enantema fauces. Fisuras labiales.	Leucocitosis. Anemia. Eosinofilia. Sin hiperplaquetosis. Alteración de la función renal. Hematuria
Tóxicas Acrodina	Prurito. Parestesias y dolor en manos y pies. Fotofobia. Sudoración profusa.	Conjuntivitis. Fisuras labiales.	Determinación de Mercurio en sangre y orina.

Criterios de internación

- ✓ Todo niño con diagnóstico de enfermedad de Kawasaki que no haya recibido tratamiento.
- ✓ No se internarán los pacientes en período de convalecencia, con buen estado general, sin compromiso cardíaco o coronario, y que tengan posibilidad de un estricto seguimiento ambulatorio.

Antecedentes

Edad, sexo. Tiempo de evolución de la enfermedad, el inicio lo marca el comienzo de la fiebre. Tiempo de aparición y desaparición de los signos y síntomas. Medicación recibida (es importante establecer si recibió corticoides pues aumenta el compromiso coronario). Exposición a enfermedades infectocontagiosas y / o tóxicas.

Exámenes al ingreso

-Examen físico: Examen clínico completo, con especial interés en piel, aparato circulatorio y osteoarticular. Examinar cuero cabelludo, axilas e ingle, sitios de aparición de aneurismas (palpar todos los pulsos arteriales). Recordar que la taquicardia sin fiebre en niños normohidratados es el primer signo de miocarditis inflamatoria.

-Estudios complementarios:

Hemograma con recuento plaquetario (etapa aguda: leucocitosis con neutrofilia, anemia, plaquetas normales, en etapa subaguda leucocitos y Hb normalizados e hiperplaquetosis)

Eritrosedimentación (ESD), y Proteína C Reactiva (PCR): elevadas y deben realizarse semanalmente o bisemanales hasta su normalización.

Hepatograma (BiT y Directa, GOT, GPT, Gamaglutamiltranspeptidasa): elevación de transaminasas.

Proteinograma (hipoalbuminemia)

Pro BNP (propéptido cerebral natriurético): Si se dispone del mismo, su aumento en etapa aguda o subaguda pueden indicar la necesidad de tratamiento o retratamiento.

Orina completa (Piuria estéril)

Teleradiografía de tórax (índice cardiorácico)

ECG. (signos de miocarditis: arritmia, PR prolongado, cambios no específicos en el ST o en la onda T o derrame pericárdico con ondas de bajo voltaje).

Ecografía cardíaca bidimensional transtorácica, (compromiso cardiológico y /o coronario). Debe repetirse post tratamiento y a los 14-28-60 días en busca de alteraciones cardíacas y / o coronarias.

Ecografía abdominal (Hidrops vesicular).

Examen oftalmológico con lámpara de hendidura (Queratitis, Uveitis).

Para descartar otros diagnósticos: Hemocultivos, Serologías virales.

Tratamiento

Objetivos:

En la etapa aguda:

- Disminuir rápidamente el proceso inflamatorio.
- Regular el sistema inmune.
- Prevenir las lesiones cardiovasculares.

En la etapa subaguda

- Prevenir la trombosis.

De sostén:

Reposo- hidratación.

Específico:

Etapa aguda:(0-12 días)

1- AAS: 50-100 mg/kg/día oral en 4 dosis para reducir signos inflamatorios.(Clase IIa, nivel de evidencia C)

2- Gammaglobulina Endovenosa a 2 g /Kg/ dosis. Para regular el sistema inmune y prevenir aneurismas coronarios Pasar lentamente en 12 horas de infusión continua, 1 día.. La velocidad de infusión en las primeras dos horas, se debe realizar a la mitad de lo calculado por hora, para evaluar la aparición de efectos adversos como: rash, hipertensión arterial o compromiso cardiovascular. En caso de efectos adversos se pueden utilizar antihistamínicos o prolongar el pasaje de la infusión en 18-24 horas, según corresponda. (Clase I, nivel de evidencia A).

En los pacientes con compromiso miocárdico la infusión debe realizarse en una Unidad con monitoreo de signos vitales y dividirse en dos infusiones en días consecutivos de 1gr/kg/dosis cada una.

Es razonable administrar gammaglobulina endovenosa a los niños que se presentan después de los 10 días de evolución sin diagnóstico previo si tienen fiebre persistente sin otra explicación o anomalías coronarias junto a signos de inflamación sistémica con PCR y EDS elevadas. (Clase IIa, nivel de evidencia B).

No debe administrarse gammaglobulina después de los 10 días en ausencia de: fiebre, elevación significativa de marcadores inflamatorios o compromiso coronario. (Clase III, nivel de evidencia C)

3- Retratamiento: Se considera el pasaje una segunda serie de gammaglobulina a 1-2 grs./kg/ dosis, si reaparecen los síntomas clínicos o la fiebre persiste elevada más de 48 horas posteriores a la primer dosis, con laboratorio con persistencia o elevación de la PCR, que indican enfermedad en actividad o persistencia de la actividad inflamatoria y /o Pro BNP elevado. (Clase IIa, nivel de evidencia B).

La ESD se eleva por el tratamiento con gammaglobulina, no debe utilizarse para evaluar la respuesta al tratamiento. La persistencia de ESD elevada sola no debe interpretarse como resistencia a la gammaglobulina. (Clase III, nivel de evidencia C).

4- Uso de Corticoides: Se plantea el uso de pulsos de Metilprednisolona endovenosa a 30mg/Kg/dosis por tres días consecutivos, en el caso de enfermedad refractaria al tratamiento y retratamiento con gammaglobulina con persistencia de los síntomas clínicos y laboratorio alterado. Previa consulta con el servicio especializado. (Clase IIb, nivel de evidencia B)

5- Uso de Ac Monoclonales: Infliximab 5 mg/kg, en pacientes que no responden a las terapias previas. Previa consulta con el servicio especializado. (Clase IIb, nivel de evidencia C)

6- Gangrena periférica: Cuando se evidencian trastornos en la perfusión distal de manos y pies (Raynaud), se debe considerar el uso de Anticoagulantes (Heparina de Bajo Peso Molecular), pulsos de Metilprednisolona, Infliximab o Prostaciclina. (Consultar con especialista)

Etapa subaguda y convalecencia (12 - 60 días):

- Sin compromiso cardiológico: AAS 3-5 mg/Kg/día, durante 2 meses en 1 sola toma matinal (efecto antiagregante). (Clase I, nivel de evidencia C)

- Con compromiso cardiológico: AAS 3-5 mg/Kg/día. De acuerdo a la evolución se continuará con su utilización por tiempo indeterminado.



Dipiridamol (Persantin comp.) 1-5 mg/Kg/día en 2-3 tomas asociado a AAS, en pacientes con enfermedad coronaria grave o hiperplaquetosis severa (mayor de 700.000 de plaquetas). Clopidogrel a 0.2 – 1 mg/Kg/ día en una o dos tomas.

Quirúrgico: De domino del cirujano cardiovascular, by-pass, Stent, reemplazos valvulares.



Bibliografía

- 1) Kawasaki T, Kosaki F, Okawa S. et al. A new infantile acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome (MLNS) prevailing in Japan. Pediatrics. 1974 Sep; 54(3):271-6.
- 2) Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, et al. Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease; Council on Cardiovascular Disease in the Young; American Heart Association; 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. American Academy of Pediatrics. Circulation 2004 Oct 26; 110(17):2747-71.
- 3) Mc Crindle B. Rowley A. Newburger J. et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease. Circulation 2017; 135 (17): e927- e999.
- 4) Vainstein E, Roccatagliata G.: enfermedad de Kawasaki: A propósito de la experiencia de los Hospitales "Ricardo Gutiérrez " y " Juan P. Garrahan". Rev Htal de Niños 1990; 32:2.
- 5) Vainstein E., Roccatagliatta G. et al: Criterios de diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Kawasaki. Rev. Hosp. De Niños 1990; 32: 30.
- 6) Vainstein E., Baleani S., Sardella A., Vázquez H., Grippo M. Enfermedad de Kawasaki con gangrena periférica: una complicación infrecuente y grave. Rev Hosp Niños (B. Aires) 2007; 49 (221): 11-16.
- 7) Vainstein E., Baleani S. Enfermedad de Kawasaki casos incompletos o atípicos. Estrategia diagnóstica. Revista del Hospital de Niños (B. Aires) 2007; 49(222): 93-98.