

Enfermedad de Kawasaki e infección por adenovirus en un lactante

Kawasaki disease and adenovirus infection in an infant

Ana Casuriaga¹, Paola Cassanello², Jeanette Galazka³, Gustavo Giachetto⁴

Resumen

La enfermedad de Kawasaki es una vasculitis febril aguda propia de la infancia con afectación de vasos de pequeño y mediano calibre. Predomina en niños de entre 1 a 5 años, siendo excepcional en lactantes. El diagnóstico se basa en criterios clínicos, sin embargo debido a su frecuente presentación atípica genera dificultades diagnósticas que pueden determinar retardo en la instauración del tratamiento lo que repercute negativamente en el pronóstico. Se presenta el caso clínico de un lactante de 3 meses, previamente sano, que en el curso de una infección respiratoria por adenovirus desarrolla enfermedad de Kawasaki. La infección viral previa y/o concomitante, descrita en la literatura como un posible factor desencadenante en individuos genéticamente predispuestos, planteó mayores dificultades al equipo tratante. El objetivo de esta comunicación es alertar sobre la presentación de esta enfermedad en asociación con infecciones virales en edades precoces, para contribuir al diagnóstico y tratamiento oportunos.

Palabras clave: SÍNDROME MUCOCUTÁNEO LINFONODULAR
INFECCIONES POR ADENOVIRIDAE
LACTANTE

Summary

Kawasaki disease (KD) is an acute febrile vasculitis of early childhood which affects small and medium blood vessels. It prevails in children between 1 to 5 years old, being it unusual in children younger than one year old. Diagnosis is based on clinical criteria, although, due to its frequently atypical presentation, it is difficult to diagnose, what may result in a delayed initiation of treatment and the subsequent negative impact on prognosis. The study presents the clinical case of a 3 month old child with a healthy medical record, who developed Kawasaki disease during a respiratory infection caused by adenovirus. A previous viral infection and/or concomitant, posed greater difficulties to the treating team because according to literature. Viral infections are described as possible triggering factors in individuals who are genetically predisposed. The objective of this communication is to warn on how this medical condition can be associated to viral infections at early ages as well as to contribute to early diagnosis and treatment.

Key words: MUCOCUTANEOUS LYMPH NODE SYNDROME
ADENOVIRIDAE INFECTIONS
INFANT

1. Asistente. Clínica Pediátrica. Asociación Española.
2. Ex Residente. Pediatría. Asociación Española.
3. Ex Asistente. Clínica Pediátrica. Asociación Española.
4. Prof. Clínica Pediátrica. Asociación Española.
Asociación Española.
Declaramos no tener conflicto de intereses.
Trabajo inédito.
Fecha recibido: 22 de setiembre de 2016.
Fecha aprobado: 27 de diciembre de 2016.

Introducción

La enfermedad de Kawasaki (EK), es una vasculitis febril aguda, descrita por primera vez por Tomisaku Kawasaki en el año 1961 en Japón⁽¹⁾.

Su distribución es mundial y su incidencia variable, siendo en Estados Unidos, en menores de 5 años, de 6,5 a 18,8 por 100.000. Se observa de forma esporádica o epidémica, con mayor incidencia durante los meses de enero a marzo⁽²⁾.

La EK afecta fundamentalmente a niños pequeños siendo los 80% menores de cinco años. Es poco frecuente en lactantes, existiendo descripciones aisladas de casos en este grupo etario a nivel internacional y nacional^(3,4).

Es la segunda vasculitis en frecuencia en los niños, luego de la vasculitis de Schönlein-Henoch, y la causa más común de cardiopatía adquirida en niños, superando a la fiebre reumática y a la miocarditis viral^(5,6).

Su etiología es desconocida. Se postula que un agente “no conocido”, posiblemente infeccioso o tóxico, origina una disfunción inmunológica en sujetos genéticamente predispuestos. Determinados virus han sido identificados en pacientes que han padecido esta entidad (sarampión, Epstein-Barr, adenovirus, parainfluenza, rotavirus, influenza, herpes virus 6, parvovirus). También se han comunicado casos asociados con infección por *Mycoplasma pneumoniae*⁽⁶⁻⁹⁾.

En el curso clínico de la EK se reconocen tres fases: aguda, subaguda y convalecencia. La fase aguda, de una a dos semanas, se caracteriza por fiebre y por las manifestaciones clásicas de la enfermedad. En esta etapa se presenta la miocarditis y la pericarditis. La fase subaguda se inicia con la defervescencia y la desaparición de la erupción cutánea; pudiendo persistir irritabilidad, anorexia e hiperemia conjuntival. Esta fase se prolonga hasta cuatro semanas, existiendo riesgo elevado de aneurismas de las arterias coronarias y muerte súbita. La fase de convalecencia se prolonga hasta el retroceso de todas manifestaciones y finaliza con la normalización de la velocidad de eritrosedimentación (VES); habitualmente luego de 6 a 8 semanas de iniciada la enfermedad^(6,7,10). En esta fase aparece también la característica descamación de manos y pies.

El diagnóstico diferencial se plantea con exantemas febriles de etiología viral, infección aguda estreptocócica o estafilocócica y reacciones de hipersensibilidad a fármacos⁽⁶⁾.

Las complicaciones cardiovasculares, particularmente los aneurismas coronarios, que pueden llevar a isquemia cardíaca, son la principal causa de morbimortalidad. Los avances en el tratamiento han determinado un descenso en la mortalidad de 2% a 0,3%. El régimen ac-

tualmente recomendado consiste en la administración de una dosis única de gammaglobulina intravenosa seguida de ácido acetilsalicílico (AAS) a dosis antiinflamatorias en la fase aguda y a dosis antiagregantes en la fase de convalecencia para prevenir la trombosis vascular⁽⁸⁾. El tratamiento oportuno previene las lesiones vasculares que se presentan en el 10% de los casos contra el 25% que ocurre en los no tratados⁽¹¹⁻¹⁴⁾.

La mortalidad en pacientes con tratamiento es de 0,08%, siendo de 4% en los menores de un año⁽¹⁰⁾. Las recurrencias ocurren en 2% a 4% de los casos⁽⁸⁾.

A continuación se comunica el caso de un lactante de 3 meses, que en el curso de una infección respiratoria por adenovirus desarrolla enfermedad de Kawasaki lo que generó dificultades diagnósticas. El objetivo de esta comunicación es alertar sobre la presentación de esta enfermedad en asociación con infecciones virales en edades tempranas para contribuir al diagnóstico y tratamiento oportunos.

Caso clínico

3 meses, sexo masculino, raza blanca. Sin antecedentes a destacar. Buen crecimiento y desarrollo. Certificado esquema de vacunación vigente.

Ingresa a cuidados moderados en abril 2014 por fiebre de 5 días de evolución, rinorrea escasa, tos seca no cianozante ni emetizante y erupción cutánea. No irritabilidad. Al examen físico: buen aspecto general, erupción morbiliforme, maculopapular, eritematosa en tronco y miembros que desaparece a la digitopresión, piel descamante. Labios secos con fisuras. Edema de manos. Inyección conjuntival bilateral, no secreción ocular. Cardiovascular ritmo regular 130 latidos por minuto, no soplos. Resto del examen sin alteraciones.

Antígenos virales en muestra de aspirado nasofaríngeo positivos para adenovirus. Hemoglobina 9,3 g/dL, Hto 28%, VCM 83 fl, CHCM 32 g/dl, plaquetas 307.000/mm³, glóbulos blancos 15.600/mm³ (polimorfonucleares 66%). Funcional y enzimograma hepático: normal. Proteína C reactiva 181 mg/dl. Radiografía de tórax normal y ecocardiograma Doppler: derrame pericárdico de 1 mm que es interpretada como secundaria a la infección viral, insuficiencia mitral leve, FEVI conservada.

Se otorga alta con diagnóstico de infección por adenovirus, luego de 24 horas de apirexia y mejoría clínica.

Reingresa a las 24 horas al reinstalar fiebre. Examen físico: buen estado general, se destaca palidez cutánea y piel descamante, sin otras alteraciones. Anemia normocítica normocrómica, plaquetas 936.000/mm³, glóbulos blancos 23.700/mm³ (neutrófilos 40%). Radiografía de tórax sin alteraciones. Ecocardiograma Doppler: leve

dilatación del origen de ambas arterias coronarias. Tronco de la coronaria izquierda 2,7 mm (1,20 mm–2,35 mm), coronaria derecha 2,05 mm (0,87 mm–1,82 mm). No derrame pericárdico ni incompetencia valvular mitral significativa.

Con diagnóstico de EK se inicia tratamiento con inmunoglobulina a 2 g/kg dosis única y ácido acetilsalicílico 80 mg/kg/día. Remisión de la sintomatología en 48 horas. Se otorga alta a los 7 días. En la evolución se mantiene asintomático con AAS a 3 mg/kg/día.

Luego de un intervalo asintomático de tres meses, reingresa por fiebre de 5 días de evolución y erupción cutánea. No irritabilidad. Examen físico: exantema maculopapular morbiliforme en tronco, genitales y miembros que desaparece a la digitopresión. Labios secos. Inyección conjuntival bilateral, sin secreción. Edema de manos. Adenopatía carotídea unilateral de 1 cm por 1,5 cm, única, indolora. Resto del examen normal.

Ecocardiograma con Doppler: sin alteraciones. Hemoglobina 11 g/dl, plaquetas 748.000/mm³ glóbulos blancos 16.600/mm³, (neutrófilos 42%).

Con planteo diagnóstico de recurrencia de EK, se administra inmunoglobulina 2gr/kg intravenosa y se aumenta la dosis de AAS a 80 mg/kg con remisión de la sintomatología en 24 horas. Se otorga alta a domicilio con AAS a 3 mg/kg y seguimiento con cardiólogo pediátrico.

Discusión

Se presenta un lactante de 3 meses sano que al momento del primer ingreso cumplía con criterios diagnósticos de Enfermedad de Kawasaki.

El diagnóstico es clínico, y se basa en los criterios establecidos por la American Heart Association. Se considera confirmado cuando, en ausencia de otra etiología conocida, el niño presenta fiebre de cinco días o más de evolución más cuatro de los cinco criterios siguientes:

1. Inyección conjuntival bulbar sin exudado.
2. Cambios en la mucosa bucal como labios agrietados y rojos, lengua aframbuesada y faringe eritematosa,
3. Erupción eritematosa generalizada polimorfa que puede ser morbiliforme, maculopapular, escarlatiniforme, urticariana, o tipo eritema multiforme.
4. Cambios en las extremidades: induración y enrojecimiento de palmas y plantas, edema de dorso, pies y manos, descamación periungueal de los dedos de manos y pies aproximadamente a las dos semanas de iniciado el cuadro.
5. Adenopatía cervical (al menos 1 > 1,5 cm diámetro)⁽¹⁰⁾.

La enfermedad se puede acompañar de diversas manifestaciones clínicas que traducen el compromiso sistémico. En el lactante una manifestación característica y frecuente es la irritabilidad^(1,6,7).

El paciente presentaba fiebre de cinco días de duración, inyección conjuntival bilateral, sin exudado, labios secos con fisuras, *rash* cutáneo y edema de manos. Sin embargo, la edad, el momento epidemiológico coincidente con el brote de infecciones respiratorias, la presencia de síntomas respiratorios y el hallazgo de antígenos de adenovirus en la muestra de aspirado nasofaríngeo llevo a la simplificación diagnóstica. Los adenovirus son responsables de diversos procesos que afectan a casi todos los sistemas del organismo y que tienen una sintomatología común (fiebre, adenopatías, conjuntivitis, faringitis, exantema, manifestaciones respiratorias)⁽¹⁵⁾.

Posteriormente, la mejoría de la sintomatología sin mediar ningún tratamiento específico llevo a reafirmar que se trataba de un lactante cursando una infección por adenovirus. El diagnóstico de EK exige que no existan otras causas conocidas que expliquen las manifestaciones clínicas. Se destaca además, que el lactante no se encontraba irritable, manifestación frecuente de la enfermedad a esta edad. La ecocardiografía inicial se pidió pensando en diagnósticos diferenciales como EK sin embargo los hallazgos iniciales no fueron debidamente jerarquizados por el equipo asistencial.

Las características clínicas y epidemiológicas de la EK sugieren una causa infecciosa de la misma. Así mismo, la epidemiología indica una probable susceptibilidad genética a la enfermedad. Muchos agentes infecciosos entre ellos adenovirus se han propuesto como agentes etiológicos de EK, aunque ninguna ha sido frecuentemente asociado con la enfermedad, sin embargo no se ha demostrado claramente la asociación entre estos y la enfermedad⁽¹⁶⁾.

La infección por adenovirus no descarta EK. En nuestro medio hay descripciones de asociaciones con virus de Epstein Barr, pero no se han comunicado con adenovirus, aunque en la literatura internacional hay varias descripciones⁽⁵⁾.

En el segundo ingreso el paciente se encontraba en el noveno día de enfermedad, desde el punto de vista clínico presentaba descamación superficial de los dedos de las manos, labios secos, exantema y fiebre. En los estudios complementarios se destacaba trombocitosis 936.000/ml; elemento característico de esta entidad y persistencia de valores elevados de VES y PCR^(6,7).

Esto indica comienzo de la fase subaguda de la enfermedad, en la cual se producen aneurismas coronarios, y hay riesgo de muerte súbita. El ecocardiograma mostraba leve dilatación de ambas arterias coronarias. El re-

traso en el diagnóstico explica esta evolución. Se inició el tratamiento clásico recomendado con inmunoglobulina intravenosa 2 g/kg en infusión continua y AAS a dosis elevadas 80 mg/kg. El inicio de inmunoglobulina antes del décimo día de enfermedad reduce la incidencia de aneurismas coronarios de 20% a 4%. El AAS se mantiene a dosis antiinflamatoria hasta por lo menos 4 días de apirexia, posteriormente se continúa con dosis antiagregantes durante al menos 6 semanas^(6-8,17).

Con respecto al seguimiento se debe reiterar ecocardiograma Doppler a las 2 a 3 semanas de iniciada la enfermedad. En ese momento presentó leve dilatación del origen de ambas arterias coronarias con incompetencia valvular leve.

El seguimiento a largo plazo en cuanto a la frecuencia de controles y de estudios complementarios, y el tratamiento farmacológico dependerá del grado de afectación de las arterias coronarias y del riesgo relativo de isquemia miocárdica.

La recurrencia de EK se define como un nuevo episodio que comienza luego de al menos 3 meses del primero, y luego de que los marcadores inflamatorios en suero se hayan normalizado⁽⁶⁾. Estas ocurren en un 2% a 4% de los casos, siendo más frecuentes en los primeros 2 años después del episodio inicial, especialmente en varones y en aquellos que tienen su episodio inicial durante el primer año de vida. La recurrencia es un factor de riesgo de desarrollo de lesiones coronarias^(6,8). El paciente presentó nuevo episodio a los 3 meses luego de normalizados los parámetros inflamatorios, cumpliendo con la definición de recurrencia. Como factores predisponentes se destacan la edad y el sexo masculino. Actualmente tiene 2 años y 10 meses, se encuentra asintomático y sin alteraciones cardiovasculares ecocardiográficas.

Conclusión

La EK es poco frecuente en el lactante por lo que su diagnóstico requiere un alto índice de sospecha.

Las manifestaciones respiratorias y el hallazgo de antígenos de adenovirus en muestra de ANF no descartan el diagnóstico de EK.

En los casos de presentación atípica o cuando existen dudas diagnósticas iniciales, será necesario reevaluar las manifestaciones clínicas así como los exámenes de laboratorio e imagen para poder arribar al diagnóstico.

Referencias bibliográficas

1. **Rowley A, Shulman S.** Enfermedad de Kawasaki. En: Behrman R, Kliegman R, Jenson H. Nelson Tratado de Pediatría. 18 ed. Barcelona: Elsevier, 2009:1036-42.
2. **Du Z, Zhao D, Du J, Zhang Y, Lin Y, Liu C, et al; Beijing Kawasaki Research Group.** Epidemiologic study on Kawasaki disease in Beijing from 2000 through 2004. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26(5):449-51.
3. **Maya S, Cols M, Ros J, Pou J.** Enfermedad de Kawasaki en un lactante de tres meses. *An Pediatr* 2004; 61(3):270-2.
4. **Amorín MB, García ML, Martínez L.** Enfermedad de Kawasaki en un lactante de dos meses. *Arch Pediatr Urug* 2003; 74(3):203-7.
5. **Machado K, Gutiérrez S, Pérez MC.** Enfermedad de Kawasaki asociada a virus de Epstein-Barr. *Arch Pediatr Urug* 2002; 73(4):220-5.
6. **Shulman S. Kawasaki Disease.** En: **Feigin R, Cherrys J, Demmler G, Kaplan S.** Feigin and Cherry's textbook of pediatrics infectious diseases. 6 ed. Philadelphia: Saunders, 2009:1153-75.
7. **Prego J.** Enfermedad de Kawasaki. *Arch Pediatr Urug* 2003; 74(2):99-113.
8. **Barron K.** Kawasaki disease: etiology, pathogenesis, and treatment. *Cleve Clin J Med* 2002; 69(Suppl 2):SII69-78.
9. **Vitale E, La Torre F, Calcagno G, Infriccioli G, Fede C, Conti G, et al.** Mycoplasma pneumoniae: a possible trigger of kawasaki disease or a mere coincidental association? Report of the first four Italian cases. *Minerva Pediatr* 2010; 62(6):605-7.
10. **Rowley A, Shulman S.** Kawasaki syndrome. *Clin Microbiol Rev* 1998; 11(3):405-14.
11. **Durongpisitkul K, Gururaj V, Park JM, Martin C.** The prevention of coronary artery aneurysm in Kawasaki disease: a meta-analysis on the efficacy of aspirin and immunoglobulin treatment. *Pediatrics* 1995; 96(6):1057-61.
12. **Fernández R, Rodríguez O, Rodríguez JA, Camacho C.** Enfermedad de Kawasaki: a propósito de un caso. *Rev Cubana Pediatr* 2000; 72(3):220-4.
13. **Fukunishi M, Kikkawa M, Hamana K, Onodera T, Matsuzaki K, Matsumoto Y, et al.** Prediction of non-responsiveness to intravenous high-dose gamma-globulin therapy in patients with Kawasaki disease at onset. *J Pediatr* 2000; 137(2):172-6.
14. **Raman V, Kim J, Sharkey A, Chatila T.** Response of refractory Kawasaki disease to pulse steroid and cyclosporin A therapy. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20(6):635-7.
15. **Tardío E, Sánchez E.** Adenovirus. En: Cruz Hernández M. Nuevo tratado de pediatría. 10 ed. Barcelona: Ergón, 2010:504-6.
16. **Rowley A.** Kawasaki disease: novel insights into etiology and genetic susceptibility. *Annu Rev Med* 2011; 62:69-77.
17. **Dajani A, Taubert K, Takahashi M, Bierman F, Freed MD, Ferrieri P, et al.** Guidelines for long-term management of patients with Kawasaki disease: report from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation* 1994; 89(2):916-22.

Correspondencia: Dra. Ana Casuriaga.
Correo electrónico: anitacasuriaga7@gmail.com