

Enfermedad de Kawasaki. Experiencia mexicana

Diversos autores anglosajones, en ese afán desmesurado de proclamar la descripción inicial de las enfermedades, mencionan la existencia —desde 1870—, en el museo de patología del Hospital de San Bartolomé en Londres, del corazón de un niño de siete años con tres aneurismas coronarios cuyos hallazgos histopatológicos son clásicos de la enfermedad de Kawasaki (EK).¹ Sin embargo, no hay duda de que el mérito del Dr. Tomisaku Kawasaki en estudiar los primeros 50 pacientes en forma sistematizada y compartir espléndidamente en fotos y dibujos sus hallazgos, sentó precedente para el reconocimiento de la enfermedad en todo el mundo y en todas las razas.²

En este número de *Acta Pediátrica de México*, Rodríguez Herrera y cols. comparten su experiencia clínica con esta fascinante enfermedad en un hospital de tercer nivel.³ En la serie de Vizcaíno-Alarcón y cols.,⁴ recopilada de 1977 a 1990, dos de 16 pacientes estudiados fallecieron con daño coronario grave; en contraste, Rodríguez Herrera y cols., en diez casos recolectados en el Departamento de Medicina Interna del Instituto Nacional de Pediatría de 1972 a 2000, informan afección coronaria en tres casos de ocho estudiados con ecocardiograma, aunque ninguno con lesión mortal. Cabe señalar que el primer caso presentado en México como poliarteritis nodosa en 1966⁵—un año antes de la descripción original de Kawasaki— exhibe hallazgos histopatológicos “del todo compatibles con EK”.⁴ A este respecto en una de las muchas observaciones cruciales de Benjamín Landing —cuya sensible muerte nos sorprendió el verano pasado— comparó las características clínicas e histopatológicas de EK y periarteritis nodosa de la infancia y encontró que ambas comparten signos y síntomas clínicos y lo que es más interesante, los hallazgos histopatológicos son indistinguibles.⁶ El Dr. Langing declaraba en forma tajante que se trataba de la misma enfermedad.

En este devenir de las enfermedades y sus espectros —para regocijo de holistas o globalifílicos— hay varios casos informados cuyo diagnóstico inicial ha sido *síndrome de choque tóxico* y cuando la enfermedad progresa, satisface los criterios clínicos de EK, incluyendo la afección coronaria.^{1,7}

En un ensayo clínico controlado llevado a cabo en Boston, se encontraron bacterias productoras de *superantígenos* en 13 de 16 pacientes con EK y sólo en uno de 15 controles febriles ($p < 0.001$); en once de los 13 cultivos se demostró *Staphylococcus aureus* secretor de toxina-1 del síndrome de choque tóxico (TSST-1 por sus siglas en inglés) y en los dos restantes, *Streptococcus* productor de exotoxina B o C.⁸ Una hipótesis atractiva para explicar la enfermedad que se desprende de estos hallazgos, sería que un huésped susceptible genéticamente es colonizado en la mucosa gastrointestinal por un organismo productor de toxina, el cual actúa como *superantígeno* (así llamado por su capacidad desmesurada de provocar diversas reacciones inmunológicas). La toxina es absorbida a través de la superficie mucosa inflamada y estímulos locales o células mononucleares circulantes producen citocinas proinflamatorias, responsables de la fiebre y el cuadro clínico de la EK. En respuesta a la estimulación inducida por las citocinas, los antígenos se expresan en la superficie vascular endotelial (no limitado a las coronarias), lo que se traduce en mayor susceptibilidad al ataque de anticuerpos citotóxicos y células T activadas.⁹ Sin embargo, otros grupos de investigadores no han podido demostrar relación

entre EK y estafilococo o estreptococo. Por otro lado, debido a que los hallazgos de la toxina fueron descritos en una sola institución, se está llevando a cabo un ensayo multicéntrico controlado.

A pesar de toda esta filigrana inmunológica, no está descartada la posibilidad de un antígeno convencional como germen causal de EK. De hecho, la expresión en EK aguda, de receptores de células T CD8⁺ en la región V (variable) beta utilizando una longitud específica de CDR3 (el sitio de unión del receptor de la célula T al antígeno) y la expansión clonal de células B productoras de IgA en la pared vascular, sugieren una respuesta a un antígeno convencional.¹⁰ En este orden de ideas el Dr. Peters de Los Ángeles¹ ha investigado una causa viral con estudios de DNA recombinante. El RNA total extraído de linfocitos de sangre periférica de dos pacientes con EK aguda fue retado contra secuencias conocidas y altamente conservadas de familias de virus Parainfluenza y subgrupos de Morbilivirus de la familia de Paramixovirus (previamente se habían descartado Parvovirus y Herpes). El RNA de estos pacientes exhibió múltiples bandas en límites de 150 pb a 700 pb; dichos productos fueron secuenciados y se obtuvo un producto denominado KD-1. Este producto probado con 13 nuevos casos de EK resultó consolidado. Treinta nucleótidos de KD-1 demostraron hibridación estable para el denominado *virus La Crosse 3* perteneciente a la familia *Bunyavirus*, un grupo grande y diverso de virus RNA que producen fiebre hemorrágica.¹

El más importante avance en el manejo de EK ha sido inobjetablemente la aplicación de gammaglobulina intravenosa (GGIV) por el control de los diversos fenómenos inmunológicos mencionados, en el que destaca el bloqueo de citocinas y anticuerpos sobre las células endoteliales de la pared vascular. La mortalidad en EK descendió del 2 al 0.3% gracias al advenimiento de la GGIV; el desarrollo de aneurismas coronarios fue de 24% en los casi 600 casos estudiados por Kato y cols.¹¹ Reuniendo la experiencia en nuestro país en tres series importantes^{3,4,12} tenemos 39 casos estudiados con potenciales porcentajes mayores en el desarrollo de aneurismas coronarios de 30% y mortalidad de 5%.

Evidentemente la terapéutica en EK aún no es perfecta y es improbable mejorar el tratamiento sin cono-

cer la etiología y patogénesis precisas. Los promotores del agente causal único esperan encontrar la prueba molecular suficiente para establecer el diagnóstico. En breve sabremos la importancia exacta de la EK como causa de cardiopatía isquémica en adultos jóvenes. La conjunción de la investigación básica y clínica con el diagnóstico y tratamiento oportunos de los pacientes, sin duda redundará en el conocimiento profundo de esta aún misteriosa enfermedad.

DR. RODOLFO RODRÍGUEZ JURADO
Departamento de Patología. INP

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Barron K, Shulman S, Rowley A, Taubert K, Myones B, Meissner H, *et al.* Report of the National Institutes of Health Workshop on Kawasaki Disease. *J Rheumatol* 1999;26:170-90
2. Kawasaki T. Acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes. *Japan J Allergol* 1967;16:118-22.
3. Rodríguez-Herrera R, Carvajal-Rodríguez L, Reynés-Manzur J, García- Piña C, Barrios-Fuentes R, Zarco-Román J, *et al.* Enfermedad de Kawasaki. *Acta Pediatr Mex* 2001;22(2):99-105.
4. Vizcaino-Alarcón A, Arévalo-Salas A, Rodríguez-López A, Sadowinski-Pine S. Enfermedad de Kawasaki en niños mexicanos. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1991;48:398-408.
5. Salas M, Bessudo L. Poliarteritis nodosa. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1966;23:67-78.
6. Landing B, Larson E. Are infantile periarteritis 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;59:651-62.
7. Davies H, Kirk V, Jadavji T, Kotzin B. Simultaneous presentation of Kawasaki disease and toxic shock syndrome in an adolescent male. *Pediatr Infect Dis J* 1996;155:1136-7.
8. Leung D, Meissner H, Fulton D, Murray D, Kotzin B, Schlievert P. Toxic shock syndrome toxin-secretin *Staphylococcus aureus* in Kawasaki syndrome. *Lancet* 1993;342:1385-7.
9. Meissner H, Leung M. Superantigens, conventional antigens and the etiology of Kawasaki syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:91-94.
10. Rowley A. The etiology of Kawasaki disease: superantigen or conventional antigen? *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:69-70.
11. Kato H, Sugimura T, Akagi T, *et al.* Long-term consequences of Kawasaki disease: a 10 to 21 year follow-up study of 594 patients. *Circulation* 1996;94:1379-85.
12. González-Calnares M, Urbán-Vázquez H, Santamaría-Díaz H, Gorbera-Robles M. Enfermedad de Kawasaki en México: análisis de 13 casos. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1991;48:409-16.