

Enfermedad de Kawasaki resistente al tratamiento con inmunoglobulinas. Infliximab como nueva terapia

M. Martos Denia

Centro de Atención Primaria Vinyets/Molí Nou. Servicio de Pediatría. Sant Boi de Llobregat (Barcelona)

Resumen

La enfermedad de Kawasaki (EK) es una vasculitis multisistémica de etiología desconocida. Pueden afectarse las arterias coronarias hasta en el 25% de los casos que no reciben tratamiento precoz con inmunoglobulinas intravenosas (IGIV) y ácido acetilsalicílico en dosis elevadas.

Se presenta el caso de un niño de 5 años y 10 meses de edad con EK resistente al tratamiento convencional. Recibió 3 dosis de IGIV y 3 dosis de metilprednisolona, sin resultados terapéuticos; finalmente respondió a infliximab (anticuerpo contra el factor de necrosis tumoral alfa). A pesar de presentar signos de vasculitis severa y persistente, manifestada por una fiebre que no cedía y una elevación de los reactantes de fase aguda, el paciente no presentó aneurismas coronarios.

©2011 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

Palabras clave

Enfermedad de Kawasaki, aneurismas coronarios, resistencia al tratamiento convencional

Introducción

La primera descripción de la enfermedad de Kawasaki fue realizada en Japón por el Dr. Tomisaku Kawasaki en el año 1961. Sin embargo, fue en 1967 cuando este investigador presentó la primera publicación en la que informaba de 50 casos y establecía los criterios diagnósticos de la enfermedad¹.

Se trata de una entidad de carácter febril, aguda, que afecta preferentemente a vasos de tamaño mediano, aunque también pueden afectarse los grandes y pequeños vasos. Se asocia con un síndrome glandular mucocutáneo. El diagnóstico es fundamentalmente clínico y es muy importante realizarlo en la fase aguda, debido a las graves complicaciones que pueden aparecer si no se instaura un tratamiento precoz².

Su etiología es desconocida, aunque la hipótesis más aceptada es que se deba a una respuesta inmunológica exagerada a un agente infeccioso o a una toxina, y que exista una cierta predisposición genética³⁻⁵.

Es más frecuente en menores de 5 años, y afecta más a los varones, con una proporción 1,4:1.

Abstract

Title: Infliximab as nobel therapy for refractory Kawasaki disease

Kawasaki disease (KD) is a multisystemic vasculitis of unknown etiology, with coronary artery aneurysms occurring in 25% of untreated cases with conventional treatment of intravenous immunoglobulin (IVIG) and acetylsalicylic acid (AAS) to high dose. We describe the case of a 5-year-old boy and 10 months with KD resistant to the conventional therapy. He received a total of 3 doses of IVIG and 3 pulses of methylprednisolone without success. He was treated with infliximab (anti tumor necrosis factor- α) with a good response. In spite of presenting signs of severe and persistent vasculitis, evidenced by ongoing fever and elevation of the reactants of acute phase, our patient didn't develop coronary aneurysms.

©2011 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

Keywords

Kawasaki disease, coronaries aneurysms, refractory conventional therapy

La incidencia es variable según los diferentes países, y oscila desde 60-90 casos/100.000 niños en Japón a 10-15 casos/100.000 niños en Europa y Estados Unidos.

Actualmente la enfermedad de Kawasaki se considera la principal causa de cardiopatía adquirida en los países desarrollados⁴.

Caso clínico

Niño de 5 años y 10 meses de edad, que presenta una deposición dispéptica y algún vómito aislado, así como un exantema plano con patrón geográfico de color rosado tenue, dolores generalizados, fiebre, afectación faringoamigdal y adenopatías submandibulares. A las 24 horas del inicio del cuadro se efectúa una detección rápida del antígeno estreptocócico (había un caso de escarlatina en su escuela) que fue negativo. En los días siguientes se añade al cuadro una conjuntivitis, un aumento del exantema y persistencia de fiebre alta (39 °C) resistente a antitérmicos, por lo que se deriva al paciente al hospital con sospecha de enfermedad de Kawasaki (EK) al quinto día de evolución.

Antecedentes personales y familiares

El paciente no presenta antecedentes personales de interés, y la pauta de vacunación es correcta. La madre estaba afectada de fibromialgia.

Exploración en el momento del ingreso

El paciente presenta un estado general regular y se muestra decaído. Presenta un exantema morbiliforme de aparición craneocaudal, la faringe eritematosa con labios agrietados y algún resto hemático, una hiperemia conjuntival intensa sin supuración, y adenopatías laterocervicales de 2 cm de diámetro, inguinales y axilares, rodaderas y muy dolorosas. En la auscultación cardiaca se apreciaban tonos rítmicos, taquicardia y un ritmo de galope sólo constatable con la aceleración del ritmo. El resto de exploración física y neurológica fue normal.

Exploraciones complementarias

En el hemograma destacaban los siguientes parámetros: 7.500 leucocitos/mL (81% S, 11% L), hemoglobina 9,9 g/dL, hematocrito 28,9%, plaquetas 300.000/mL, proteína C reactiva (PCR) 14,63 mg/dL, sodio 134 mmol/L, potasio 3,7 mmol/L, AST 79 UI/L, ALT 83 UI/L. La radiografía de tórax era normal. En el sedimento de orina se constató la presencia de piuria y microhematuria. Los cultivos fueron negativos. Las subpoblaciones linfocitarias (linfocitos T) estaban globalmente disminuidas y se constató un aumento de linfocitos B. El recuento de inmunoglobulinas era normal.

Las serologías para citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, parvovirus, virus del herpes simple y micoplasma fueron negativas, y se demostró la inmunidad del paciente frente a la rubéola. Los resultados de la ecocardiografía, realizada a los 13 días de evolución, fueron normales.

Los controles analíticos posteriores mostraron los siguientes resultados: leucocitosis (14.800 leucocitos/mL; 77% segmentados), velocidad de sedimentación globular (VSG) de 105 mm/h, hipoalbuminemia de 2,25 g/dL y plaquetas de hasta 960.000/mL.

Tratamiento y evolución

A los 6 días de aparecer la fiebre se inició tratamiento con ácido acetilsalicílico (AAS) en una dosis de 80 mg/kg/día, y se administró la primera dosis de inmunoglobulinas intravenosas (IGIV) en una pauta de 2 g/kg/dosis. La fiebre no cedía, por lo que al noveno día se realizó una segunda tanda de IGIV; el paciente permaneció afebril durante 5 días, por lo que se disminuyó el AAS hasta dosis antiagregantes. El día 17 presentó un nuevo pico febril, de modo que se reinstauró el AAS en dosis altas y se administró la tercera dosis de IGIV. Al no producirse una respuesta favorable, se inició tratamiento con metilprednisolona en dosis de 30 mg/kg/pulso, en el día 21 del inicio del cuadro, sin resultados positivos. Se administraron dos pulsos más los días 23 y 24. No se consiguió disminuir la fiebre ni los parámetros bioquímicos de inflamación (la PCR era de 32,69 mg/dL el día del primer pulso de corticoides, descendió hasta 16,67 mg/dL y volvió a ascender hasta 23,24 mg/dL).

Durante estos días se prosiguió el estudio; se determinaron los autoanticuerpos, que fueron todos negativos (ANA, anticélulas parietales, antimúsculo liso, antimitocondriales, anti-LKM, antirreticulina, anti-ADN y ANCA). Los controles electrocardiográfico y ecocardiográfico fueron normales. Se repitieron los cultivos. Durante la administración de los pulsos de corticoides el paciente presentó una depresión leve de la inmunidad celular, por lo que se administró tratamiento antibiótico profiláctico con Septrin®.

Previa comprobación, con tres aspirados gástricos, de la negatividad para el bacilo de Koch, se decidió administrar infliximab en una dosis de 5 mg/kg/dosis a los 34 días del inicio de la enfermedad, con lo que desapareció la fiebre y mejoraron los parámetros clínicos y analíticos.

La capilaroscopia resultó normal. Todos los controles ecocardiográficos posteriores se han situado dentro de la normalidad, sin detección de aneurismas.

Discusión

El diagnóstico de la EK se basa en criterios clínicos:

1. Fiebre persistente durante 5 días o más.
2. Cuatro de los siguientes signos encontrados durante la exploración física:
 - Signos cutáneos:
 - Fase inicial: enrojecimiento de las palmas y las plantas y/o edema indurado.
 - Fase subaguda: descamación membranosa en la punta de los dedos.
 - Exantema polimorfo.
 - Congestión conjuntival bilateral.
 - Alteraciones orofaríngeas:
 - Labios rojos, secos, fisurados.
 - Lengua aframbuesada.
 - Eritema difuso orofaríngeo.
 - Linfadenopatía cervical aguda no supurativa con un diámetro >15 mm.
3. Sin evidencia de otra enfermedad que explique las manifestaciones clínicas.

Estos criterios deben utilizarse como guía. Se han descrito casos atípicos o incompletos de esta enfermedad^{2,5,6}. Cerca de un 40% de los pacientes que desarrollan alteraciones coronarias no cumple los criterios clásicos. Se estima que al menos un 10% de los casos de EK son incompletos, y son más frecuentes en niños pequeños, sobre todo lactantes, en quienes la posibilidad de desarrollar aneurismas coronarios es mayor. Se han propuesto criterios diagnósticos modificados^{3,7} para el diagnóstico precoz de EK atípica. Además de la fiebre, tienen que cumplir como mínimo tres características clínicas y dos de las siguientes alteraciones de laboratorio: hematocrito bajo, albúmina baja, ALT elevada y VSG elevada. Hay que tener un alto nivel de sospecha diagnóstica en los niños con fiebre prolongada de causa inexplicable.

El curso de la EK se puede dividir en tres fases clínicas:

- Fase aguda. Dura entre 1 y 2 semanas, y se caracteriza por la presencia de fiebre y las clásicas manifestaciones clínicas.
- Fase subaguda. Se inicia cuando retroceden la fiebre, el exantema y la adenopatía, pero pueden persistir la conjuntivitis, la irritabilidad y la anorexia. Aparece descamación en los dedos de las manos y los pies. Se prolonga hasta 4 semanas después del inicio de la enfermedad. Los aneurismas de las coronarias se desarrollan en esta fase.
- Fase de convalecencia. Se prolonga hasta que retrocede toda la sintomatología y los reactantes de fase aguda alcanzan valores normales. Se inicia a las 6-10 semanas del comienzo de la enfermedad.

El pronóstico de la EK es habitualmente bueno. Sin embargo, la complicación más grave es la afectación coronaria, que puede condicionar la aparición de infartos de miocardio o muerte súbita. Si se realiza un tratamiento precoz (antes del décimo día del inicio de la enfermedad) con IGIV 2 g/kg en infusión de 12 horas y AAS 80-100 mg/kg/día, la incidencia de aneurismas coronarios disminuye hasta menos del 4%, y a menos del 1% en caso de aneurismas gigantes, además de producirse una rápida mejoría clínica y analítica.

Es importante tener en cuenta los factores de mal pronóstico para identificar a los niños con más riesgo de desarrollar aneurismas coronarios^{2,5,6,8-10}, entre los que cabe destacar los siguientes:

- Sexo masculino.
- Edad inferior a 1 año.
- Fiebre de más de 16 días, o que recurre después de un periodo afebril de 48 horas.
- Hemoglobina <10 g/dL; hematocrito <35%.
- Leucocitosis superior a 12.000/mm³ con neutrófilos >68%.
- Trombocitosis extrema o plaquetas <35.000/mm³.
- Hipoalbuminemia (<3,5 g/dL).
- VSG >100 mm/1.^a h; PCR alta.

Un 10-25% de los pacientes no responden al tratamiento inicial con IGIV^{2,5,11-18}. Se define la EK refractaria o resistente como la persistencia o reaparición de la fiebre tras 48 horas de finalizar la infusión de IGIV. Se han intentado buscar diferentes factores pronóstico que ayuden a detectar a estos pacientes^{12,17,18}.

Si se presentan valores de hemoglobina <10 g/dL, neutrófilos >75%, ALT >80 U/L, porcentaje elevado de bandas y albúmina baja, los pacientes tienen más riesgo de ser resistentes al tratamiento con una única dosis de IGIV¹².

En estos casos estaría indicado repetir 2 o 3 veces la dosis de IGIV.

En 2006, Kobayashi et al.¹⁷ propusieron una puntuación basada en siete variables para predecir la falta de respuesta al tratamiento con IGIV:

1. Sodio ≤133 mmol/L.
2. Tiempo de inicio del tratamiento ≤4 días.
3. AST ≥100 UI/L.

4. Neutrófilos ≥80%.
5. PCR ≥10 mg/dL.
6. Edad inferior a 1 año.
7. Plaquetas ≤30.000/mm³.

En los pacientes que no responden a las IGIV se han utilizado otros tratamientos para frenar la respuesta inflamatoria, como los corticoides^{13,14} (metilprednisolona 30 mg/kg/día durante 3 días). Ante el hallazgo de valores elevados del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) en la EK, especialmente en los niños que desarrollan aneurismas coronarios, se han utilizado inhibidores del TNF- α , como infliximab^{15,19-21}.

En nuestro caso (año 2004), se administraron 3 dosis de IGIV, 3 dosis de corticoides y, ante la persistencia de la fiebre y la intensa respuesta inflamatoria, se optó por utilizar infliximab, con muy buena respuesta. En un estudio retrospectivo¹⁹, posterior a nuestro caso, el infliximab se mostró eficaz y bien tolerado en pacientes con EK resistente.

Finalmente, hay que insistir en la importancia de la sospecha clínica de la EK ya desde la atención primaria.

La presencia de EK debe considerarse en cualquier niño, independientemente de su edad, con fiebre persistente, algunos signos de inflamación mucocutánea y valores de laboratorio asociados con una severa inflamación sistémica. Si se instaura el tratamiento de forma precoz, se pueden disminuir considerablemente las graves complicaciones cardiovasculares de esta enfermedad y mejorar la evolución de los pacientes. ■

Bibliografía

1. Kawasaki T. Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children (in Japanese). *Allergy*. 1967; 16: 178.
2. Prego Petit J. Enfermedad de Kawasaki. *Arch Pediatr Urug*. 2003; 74(2): 99-113.
3. Navarro Gómez ML, Villar S, Guerrero M, Aritmendi MC, Gómez Campderá JA. Evolución anómala de un caso de enfermedad de Kawasaki. *Acta Pediatr Esp*. 2004; 62(9): 431-434.
4. Martínez Ruiz M, Del Castillo Marín F, Borque Andrés C, García Miguel MJ, De José Gómez MI, Martínez Cortés F, et al. Incidencia y características clínicas de la enfermedad de Kawasaki. *Acta Pediatr*. 2003; 59(4): 323-327.
5. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LLY, Burns JC, et al. 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 de Young, American Heart Association. *Pediatrics*. 2004; 114(6): 1.708-1.733.
6. Delgado Rubio A. Enfermedad de Kawasaki. *Temas de pediatría*, n.º 8. Bilbao: AEP, 2000.
7. Takahashi M, Ostrow A, Mason W. Features of atypical Kawasaki disease: a retrospective analysis. *Cardiol Young*. 2000; Supl 2: 10.
8. Harada K. Intravenous gamma-globulin treatment in Kawasaki disease. *Acta Paediatr Jpn*. 1991; 33(6): 805-810.
9. Newburger JW. Kawasaki disease: who is at risk? *J Pediatr*. 2000; 137: 149-152.

10. Maya Enero S, Cols Roig M, Ros Viladoms JB, Pou Fernández J. Enfermedad de Kawasaki en un lactante de tres meses. *An Pediatr*. 2004; 61: 271-272.
11. Wallace CA, French JW, Kahn ST, Sherry DD. Initial intravenous gammaglobulin treatment failure in Kawasaki disease. *Pediatrics*. 2000; 105(6): 78.
12. Durongpisitkul K, Soongswang J, Laohaprasitiporn D, Nana A, Prachuabmoh C, Kangkagate C. Immunoglobulin failure and retreatment in Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol*. 2003; 24(2): 145-148.
13. Wright DA, Newburger JW, Baker A, Sundel RP. Treatment of immune globulin-resistant Kawasaki disease with pulsed doses of corticosteroids. *J Pediatr*. 1996; 128(1): 146-149.
14. Sundel RP, Baker AL, Fulton DR, Newburger JW. Corticosteroids in the initial treatment of Kawasaki disease: report of a randomized trial. *J Pediatr*. 2003; 142(6): 601-603.
15. Weiss JE, Eberhard BA, Chowdhury D, Gottlieb BS. Infliximab as a novel therapy for refractory Kawasaki disease. *J Rheumatol*. 2004; 31(4): 808-810.
16. Tremoulet AH. Resistance to intravenous immunoglobulin in children with Kawasaki disease. *J Pediatr*. 2008; 153: 117-121.
17. Kobayashi T, Inoue Y, Takeuchi K, Okada Y, Tamura K, Tomomasa T, et al. Prediction of intravenous immunoglobulin unresponsiveness in patients with Kawasaki disease. *Circulation*. 2006; 113: 2.606-2.612.
18. Young-Sun D, Ki-Won K, Jin-Kyong C, Byung Ho C, Mee Kyung N, Hae Yong L. Predicting factors for refractory Kawasaki disease. *Korean Circ J*. 2010; 40: 239-242.
19. Burns JC, Mason WH, Hauger SB, Janai H, Bastian JF, Wohrley JD, et al. Infliximab treatment for refractory Kawasaki syndrome. *J Pediatr*. 2005; 146: 662-667.
20. Burns JC, Best BM, Mejias A, Mahony L, Fixler DE, Jafri HS, et al. Infliximab treatment of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. *J Pediatr*. 2008; 153: 833-838.
21. Brogan RJ, Eleftheriou D, Gnanapragasam J, et al. Infliximab for the treatment of intravenous immunoglobulin resistant Kawasaki disease complicated by coronary artery aneurysms: a case report. *Pediatr Rheumatol*. 2009; 7: 3.