

# A propósito de un caso: enfermedad de Kawasaki incompleta en un niño con hipogammaglobulinemia

*A case report: incomplete Kawasaki disease in a hypogammaglobulinemic child*

Dra. Burçin Şanlıdağ<sup>a</sup>, Prof. adj. Dr. Ceyhan Dalkan<sup>a</sup> y Prof. Dra. Nerin Bahçeciler<sup>a</sup>

## RESUMEN

La enfermedad de Kawasaki (EK) es una vasculitis autoinmunitaria sistémica que afecta a los vasos pequeños y medianos. La complicación principal de la enfermedad de Kawasaki es el aneurisma de las arterias coronarias, cuyo riesgo es más alto si se retrasa el diagnóstico y el tratamiento. Si bien hasta la fecha se han presentado casos de EK completa e incompleta en diferentes tipos de enfermedades por inmunodeficiencia, no se ha informado acerca de la evolución clínica de la EK en pacientes con hipogammaglobulinemia (HG). En este artículo, se presenta un caso de diagnóstico de EK incompleta en un niño con HG transitoria de la infancia. También se resumen casos previamente informados de EK e inmunodeficiencia.

En el caso de una inmunodeficiencia, las infecciones recurrentes pueden ocultar la EK, lo que retrasa el diagnóstico y aumenta el riesgo de complicaciones. En pacientes inmunodeficientes, debe tenerse en cuenta la posibilidad de EK cuando la fiebre es prolongada.

**Palabras clave:** enfermedad de Kawasaki, hipogammaglobulinemia, inmunodeficiencia.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.e322>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.e322>

**Cómo citar:** Şanlıdağ B, Dalkan C, Bahçeciler N. A propósito de un caso: enfermedad de Kawasaki incompleta en un niño con hipogammaglobulinemia. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(2):e322-e324.

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Kawasaki (EK), conocida como “síndrome de los ganglios linfáticos mucocutáneos”, es una vasculitis autoinmunitaria, sistémica, que afecta a los vasos pequeños y medianos, y que ocurre principalmente en los niños.<sup>1</sup> La EK es la causa principal de cardiopatías adquiridas en los niños; aproximadamente el 25-30% de los pacientes no tratados presentan aneurisma de las arterias coronarias.<sup>2</sup> El uso de inmunoglobulina intravenosa (IGIV), aspirina y warfarina en los primeros 10 días del inicio de los síntomas reduce el riesgo de complicaciones en las arterias coronarias.<sup>3</sup> El diagnóstico de la EK está basado en los criterios definidos por la Asociación Estadounidense del Corazón (*American Heart Association*). Algunos casos se diagnostican como EK incompleta si no cumplen con los criterios. Aunque clínicamente sean menos notables, las complicaciones vasculares también son posibles en la EK incompleta.<sup>4,5</sup> Algunos informes han indicado que, de por sí, la enfermedad de Kawasaki incompleta se asocia con la aparición de un aneurisma de las arterias coronarias debido al retraso en el tratamiento.<sup>6,7</sup>

La patogenia de la EK no es clara; la respuesta inmunitaria es diferente en la fase aguda y tardía de la enfermedad.<sup>8-10</sup> Posiblemente, la hiperactivación y la disfunción del sistema inmunitario desencadenadas por un agente etiológico desconocido podrían resultar en un cuadro clínico sutil que diera lugar a la EK incompleta. Aún no se ha definido la evolución de este cuadro clínico más sutil en pacientes que además tienen HG.

La EK en pacientes con trastornos inmunitarios se ha informado con poca frecuencia en casos aislados de síndrome de Wiscott–Aldrich, síndrome de hiperinmunoglobulinemia E, granulomatosis crónica y deficiencia selectiva de IgA.<sup>11-14</sup> Aún no se ha informado la repercusión de la HG en el inicio y la evolución de la EK.

Se incluye el caso de un niño de cuatro años con HG que presentó EK incompleta.

a. Departamento de Pediatría, Yakın Doğu Üniversitesi, Nicosia, Chipre.

### Correspondencia:

Dra. Burçin Şanlıdağ: [burcinsanlidag@yahoo.com](mailto:burcinsanlidag@yahoo.com)

**Financiamiento:** Ninguno.

**Conflicto de intereses:** Ninguno que declarar.

Recibido: 13-7-2017

Aceptado: 9-10-2017

Se expone este caso con el objetivo de destacar la importancia del diagnóstico temprano de la EK en un paciente con HG a fin de protegerlo del aneurisma de las arterias coronarias.

## CASO

Un niño de cuatro años con amigdalitis y bronconeumonía recurrentes había recibido con anterioridad (6 meses antes) el diagnóstico de HG. Ingresó al hospital con síntomas de fiebre elevada (temperatura axilar de 40 °C), que había comenzado el día anterior.

El examen físico fue normal, excepto por la lengua "aframbuesada".

Las concentraciones séricas iniciales del total de IgG e IgA estuvieron por debajo de 2 DE de las concentraciones adecuadas para su edad. El análisis del subconjunto de linfocitos fue normal. La respuesta inmunitaria a las vacunas antineumocócica y antitetánica, y las concentraciones de isohemaglutinina fueron normales. Se le había realizado un seguimiento con profilaxis de trimetoprima y sulfametoxazol, y las infecciones recurrentes estuvieron controladas durante el período de tratamiento de 6 meses. De acuerdo con la evaluación inmunológica, se le diagnosticó hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia.

En el ingreso final, la evaluación del laboratorio indicó un recuento de leucocitos de 24 600  $\mu$ /L, con un 76% de predominio de neutrófilos. El recuento de plaquetas fue de 808 000  $\mu$ /L, y la velocidad de sedimentación y el valor de proteína C-reactiva fueron de 20 y 12,2 (0-0,5), respectivamente. La serología del virus de Epstein-Barr, el citomegalovirus y el adenovirus fue negativa. Se obtuvieron cultivos de exudado faríngeo, de orina y de sangre, cuyos resultados fueron negativos. Se inició un tratamiento antibiótico de amplio espectro. Durante el seguimiento, tuvo conjuntivitis en el cuarto día, la fiebre disminuyó en el sexto día y, en el décimo día, se observó una descamación membranosa en la punta de los dedos de las manos y los pies. La fiebre persistió durante más de 5 días. El niño había cumplido 3 de los 5 criterios para la EK establecidos por la Asociación Estadounidense del Corazón<sup>6,7</sup> y se le diagnosticó EK incompleta. No se detectó un aneurisma en la ecocardiografía. Se inició el tratamiento con IGIV, con una dosis de 2 g/kg, y con aspirina, 30 mg/kg/día. La dosis de aspirina se disminuyó y se interrumpió después de la resolución de los síntomas y la normalización de

las proteínas de fase aguda. La ecocardiografía se repitió en el día 15, con resultados normales.

## DISCUSIÓN

En este artículo, se incluye el caso de un niño de 4 años con HG transitoria de la infancia que presentó EK incompleta a fin de destacar la dificultad del diagnóstico de la EK en situaciones de inmunodeficiencia. Anteriormente, se han informado casos de EK en diversas enfermedades de inmunodeficiencia, las que incluyen síndrome de Wiscott-Aldrich, síndrome de hiperinmunoglobulinemia E, enfermedad granulomatosa crónica (EGC) y deficiencia selectiva de IgA.<sup>11-14</sup> Entre esos casos, un paciente con EGC que había presentado EK incompleta recibió tratamiento con IGIV en el día 18 y, lamentablemente, sufrió una arteriopatía coronaria. El caso de EGC había sido tratado en un inicio como si fuese linfadenitis cervical supurativa. En el paciente con deficiencia selectiva de IgA, el diagnóstico de EK se estableció el quinto día y se administró un tratamiento en intervalos con aspirina, ulinastatina y corticoesteroides, en lugar de la IGIV. No se detectó un aneurisma de las arterias coronarias. En el caso del síndrome de Wiscott-Aldrich, se diagnosticó la EK completa a los 6 meses de vida, con la normalización transitoria del recuento de plaquetas durante la evolución de la enfermedad. Este paciente había recibido tratamiento con IGIV, sin complicaciones. De todos los casos informados con anterioridad, solamente se produjo un aneurisma de las arterias coronarias en el paciente con EGC, lo que podría deberse al retraso en el tratamiento con IGIV.<sup>11-14</sup>

Aún no se ha comprendido cabalmente la patogenia de la EK. La hipótesis es que un posible agente infeccioso produce sustancias patógenas que se diseminan y se unen a las células endoteliales de los vasos sanguíneos de tamaño pequeño y mediano. El sistema inmunitario se activa para el control. En primer lugar, se hiperactivan anticuerpos y linfocitos T no específicos; luego, se produce citocina; y, finalmente, surge una lesión endotelial. En la resolución de la inflamación de los vasos, se liberan anticuerpos y linfocitos T específicos contra las proteínas patógenas, y comienza el proceso de reparación.<sup>8</sup> Tanto la activación como la disfunción del sistema inmunitario ocurren en la fase aguda de la enfermedad.<sup>9</sup>

La EK incompleta también está asociada con el desarrollo de un aneurisma de las arterias

coronarias.<sup>8,9</sup> Debido a que el diagnóstico de la EK incompleta es difícil de establecer, el daño vascular puede progresar antes del inicio del tratamiento. Se produce un aneurisma de las arterias coronarias en el 25-30% de los casos no tratados. El factor más importante para proteger al paciente de las complicaciones es el diagnóstico temprano y el inicio inmediato del tratamiento con IGIV, antes de que transcurran 10 días de la aparición de los síntomas.<sup>3</sup>

Rowley y col., plantearon que el agente etiológico de la EK ingresa por las vías respiratorias y estimula una respuesta inmunitaria inicial de las IgA e IgM; la respuesta de las IgG aparece más tarde durante la evolución de la enfermedad.<sup>10</sup> La causa subyacente de la EK incompleta en el caso presentado puede ser la respuesta inmunitaria incompleta debido a la hipogammaglobulinemia. La hipogammaglobulinemia puede disminuir la respuesta inmunitaria relacionada con la patogenia de la EK, lo que puede ocasionar un cuadro clínico incompleto y el retraso en el diagnóstico, y en consecuencia, en el tratamiento.

En un estudio reciente, se detectaron concentraciones elevadas de linfocitos B y de C3 en la EK, lo que puede indicar el predominio de una respuesta inmunitaria humoral con esta enfermedad.<sup>15</sup> El porcentaje de linfocitos CD19+ estuvo marcadamente elevado en la EK completa, lo que demuestra que las reacciones inmunitarias mediadas por linfocitos B parecen ser el mecanismo subyacente principal. La baja manifestación de linfocitos T y la alta manifestación de linfocitos B podrían asociarse con la EK completa, mientras que la EK incompleta puede caracterizarse por una concentración más alta de linfocitos T.<sup>15</sup> Además, se hallaron concentraciones más bajas de linfocitos CD19+ en los pacientes sensibles al tratamiento con IGIV.<sup>15</sup> Estos datos indican que las menores concentraciones de anticuerpos en nuestro caso podrían provocar la sensibilidad al tratamiento con IGIV y así lograr la protección contra el aneurisma de las arterias coronarias.

En conclusión, en los niños con HG, debe incluirse la EK en el diagnóstico diferencial de la

fiebre alta prolongada, dado que el tratamiento de la EK conlleva el tratamiento inmediato con IGIV para prevenir la arteriopatía coronaria. Además, las concentraciones bajas de IgG pueden dar lugar a un cuadro clínico y una respuesta inmunitaria más sutil, y a la sensibilidad al tratamiento con IGIV. ■

## REFERENCIAS

1. Yim D, Curtis N, Cheung M y col. An update on Kawasaki disease II: clinical features, diagnosis, treatment and outcomes. *J Paediatr Child Health* 2013;49(8):614-23.
2. Uehara R1, Belay ED. Epidemiology of Kawasaki disease in Asia, Europe, and the United States. *J Epidemiol* 2012;22(2):79-85.
3. Soriano-Ramos M, Martínez-Del Val E, Negreira Cepeda S y col. Risk of coronary artery involvement in Kawasaki disease. *Arch Argent Pediatr* 2016;114(2):107-13.
4. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA y col. 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. *Circulation* 2004;110(17):2747-71.
5. Belay ED, Maddox RA, Holman RC, y col. Kawasaki syndrome and risk factors for coronary artery abnormalities: United States, 1994-2003. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25(3):245-9.
6. Sonobe T, Kiyosawa N, Tsuchiya K y col. Prevalence of coronary artery abnormality in incomplete Kawasaki disease. *Pediatr Int* 2007;49(4):421-6.
7. Yeo Y, Kim T, Ha K y col. Incomplete Kawasaki disease in patients younger than 1 year of age: a possible inherent risk factor. *Eur J Pediatr* 2009;168(2):157-62.
8. Lee KY, Rhim JW, Kang JH. Kawasaki disease: laboratory findings and an immunopathogenesis on the premise of a "protein homeostasis system". *Yonsei Med J* 2012;53(2):262-75.
9. Yeung RS. Kawasaki disease: update on pathogenesis. *Curr Opin Rheumatol*. 2010;22(5):551-60.
10. Rowley AH, Miura M. Immunoglobulin A deficiency and Kawasaki disease. *Pediatr Int* 2010;52(2):330-1.
11. Muneuchi J, Ishimura M, Takada H y col. Incomplete Kawasaki disease in a patient with chronic granulomatous disease. *Pediatr Int* 2010;52(3):e134-6.
12. Kawakami C, Miyake M, Tamai H. Kawasaki disease in a patient with Wiskott-Aldrich syndrome: an increase in the platelet count. *Int J Hematol* 2003;77(2):199-200.
13. Kimata H. High-dose intravenous gamma-globulin treatment for hyperimmunoglobulinemia E syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95(3):771-4.
14. Nishikawa T, Nomura Y, Kono Y y col. Selective IgA deficiency complicated by Kawasaki syndrome. *Pediatr Int*. 2008;50(6):816-8.
15. Ding Y, Li G, Xiong LJ y col. Profiles of responses of immunological factors to different subtypes of Kawasaki disease. *BMC Musculoskelet Disord* 2015;23:16:315.