



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN  
SECRETARÍA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**“Alteraciones endocrinológicas en  
pacientes con Enfermedad de Kawasaki del  
Instituto Nacional de Pediatría”**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN  
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE  
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA**

P R E S E N T A

**DRA. MARÍA FERNANDA TENA ITURRALDE**

**TUTOR**

**Dr. Luis Martín Garrido García  
Médico Adscrito al servicio de Cardiología INP**



CIUDAD DE MÉXICO

2016



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



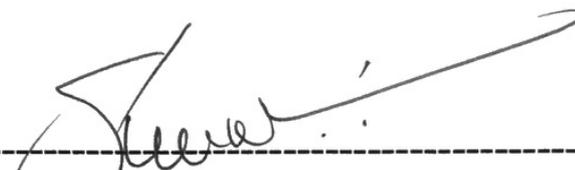
**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**“ALTERACIONES ENDOCRINOLÓGICAS EN PACIENTES  
CON ENFERMEDAD DE KAWASAKI DEL INSTITUTO  
NACIONAL DE PEDIATRÍA”**



---

**Dr. Alejandro Serrano Sierra**  
Profesor Titular del Curso



---

**Dr. José N. Reynés Manzur**  
Director de Enseñanza



---

**Dr. Manuel Enrique Flores Landero**  
Jefe del Departamento de Pre y Posgrado



---

**Dr. Luis Martín Garrido García**  
Tutor

## ÍNDICE

	PÁGINA
1. Resumen	4
2. Marco Teórico	6
2.1 Definición	6
2.2 Epidemiología	6
2.3 Etiología	9
2.4 Anatomía Patológica	10
2.5 Criterios Diagnósticos	10
2.6 Manifestaciones clínicas	11
2.6.1 Manifestaciones clásicas	11
2.6.2 Manifestaciones no clásicas	13
2.6.3 Manifestaciones cardiacas	15
2.7 Clasificación de la Enfermedad de Kawasaki	16
2.8 Evolución Clínica	17
2.9 Exámenes de Laboratorio y Gabinete inicial	18
2.10 Hallazgos Ecocardiográficos	20
2.11 Enfermedad de Kawasaki y Alteraciones Endócrinas	20
3. Planteamiento del problema	28
4. Justificación	29
5. Pregunta de Investigación	29
6. Metodología	29
7. Objetivo	29
8. Resultados	29
9. Análisis	32
10. Conclusiones	35
11. Bibliografía	36

## **“Alteraciones endocrinológicas en pacientes con Enfermedad de Kawasaki del Instituto Nacional de Pediatría”**

### **1. Resumen**

La enfermedad de Kawasaki es una vasculitis sistémica aguda que predominantemente afecta arterias coronarias en niños pequeños, y su principal complicación es la formación de aneurismas en pacientes sin tratamiento. No existe un marcador diagnóstico específico para la enfermedad de Kawasaki, por lo que éste se basa en la combinación de hallazgos clínicos característicos. Actualmente es considerada la cardiopatía adquirida más frecuente en países industrializados.

*Objetivo:* Describir los casos con alteraciones endocrinas en los pacientes con Enfermedad de Kawasaki en el Instituto Nacional de Pediatría de Agosto de 1995 a Agosto de 2015.

*Material y métodos:* Del archivo Institucional de Kawasaki del Servicio de Cardiología, se seleccionaron y describieron los casos con alteraciones endócrinas y Enfermedad de Kawasaki.

*Resultados:* Se encontraron 3 casos con EK y alteraciones endócrinas. Los dos primeros pacientes, presentaron endocrinopatías congénitas (hipotiroidismo e hiperplasia suprarrenal congénita), y fueron diagnosticados con EK a los 2 años de edad. El segundo presentó lesiones coronarias. El último paciente debutó con EK a los 5 años, presentó lesiones coronarias y tuvo recaída a los 2 años del evento inicial. Desarrolló tiroiditis autoinmune y síndrome metabólico 6 años después del diagnóstico inicial de EK.

*Conclusiones:* En México, se desconoce la tasa de incidencia de EK siendo probablemente igual que lo reportado en Latinoamérica, es decir, 3 casos por 100,000 niños menores de 5 años al año, cifra que continúa considerando a la

enfermedad como una entidad rara en nuestro país. De igual manera, su asociación con enfermedades endócrinas también es muy rara, siendo poco clara a la vez. En caso de existir esta asociación, las teorías que pueden explicarlo son las siguientes: 1) En aquellos que presentan primero la Enfermedad de Kawasaki y posteriormente la alteración endócrina: Se menciona podría considerarse un proceso inmunológico. 2) En aquellos que primero presentan la endocrinopatía, no se habla de la relación con la enfermedad de Kawasaki, y en los dos casos que nosotros presentamos, transcurrieron mas de 2 años para que presentaran sintomatología relacionada a ésta última, por lo que podríamos considerarlo algo incidental.

## **2. Marco Teórico**

### 2.1 Definición:

La Enfermedad de Kawasaki (EK) es una vasculitis sistémica que afecta vasos sanguíneos de mediano y pequeño calibre, y su principal complicación es la formación de aneurismas de las arterias coronarias en 15 a 25% de pacientes sin tratamiento. Los pacientes que presentan ectasia o aneurismas en coronarias, tienen un alto riesgo de sufrir trombosis de arterias coronarias, angina, infarto al miocardio o muerte súbita. No existe un marcador diagnóstico específico para la enfermedad de Kawasaki, por lo que el diagnóstico se basa en la combinación de hallazgos clínicos característicos (1)

### 2.1 Epidemiología

Actualmente es la principal causa de cardiopatía adquirida en los países desarrollados (2, 3)

Tomisaku Kawasaki en Japón hizo la descripción original del padecimiento en 1967; estudió 50 niños entre 1961 y 1967 en forma sistematizada (2,3,4) La enfermedad se consideraba benigna hasta 1971, cuando se publicaron varios casos de muerte, en cuya autopsia se observaron oclusión trombótica completa y aneurismas de arterias coronarias con infarto del miocardio

La EK afecta casi exclusivamente a niños menores de cinco años, de hecho el 80% de casos son menores de cinco años y el 50% de casos son menores de dos años, siendo poco frecuente en menores de 3 meses y mayores de 8 años de edad, pero en éstos, el diagnóstico se retrasa y puede ocurrir afección coronaria severa (2,4,5) Existe una razón de 1.4:1 de afección en niños vs niñas. La prevalencia de Enfermedad de Kawasaki en Corea del Sur es la mayor, solo después de Japón. Reportes recientes muestran aumentos estáticos en la prevalencia de la Enfermedad de Kawasaki por 100,000 niños menores de 5 años: 86.4 de 2000-2002, 105.0 de 2003-2005, 113.1 de 2006-2008 y 134.4 en el 2011, por lo tanto ya no se considera una enfermedad rara. Interesantemente mientras Japón y Corea del Sur muestran aumento continuo en la incidencia, USA y Canadá muestran prevalencias constantes, sin aumento (1). Reportes recientes

sugieren que la incidencia anual es de 20-25 por 100,000 niños menores de 5 años en Norteamérica, con la incidencia más alta reportada de 188 en Japón, en donde la enfermedad fue descrita por primera vez (6)

De acuerdo a los resultados de la 22 encuesta nacional de EK en Japón, misma que se realiza de forma bianual, en donde se diagnosticaron los niños con EK en el periodo 2011-2012, el número de pacientes y la incidencia de la enfermedad ha incrementado rápidamente desde mitades de 1990. Se cree que debido a la tasa decreciente de nacimientos en Japón, el número de pacientes ha incrementado menos rápidamente. Sin embargo, la incidencia anual en 2011 y 2012 fue mayor que en años previos (1979, 1982 y 1986) alcanzando 264.8/100,000 niños/año en 2012. Una característica importante de la EK es la variación estacional en el número de pacientes afectados. En Japón existe un pico máximo en Enero y un pico menor en verano. La presencia de esta variación sostiene la hipótesis de que la enfermedad es causada por un agente infeccioso (7)

En Corea las encuestas nacionales se realizan cada tercer año desde 1990. Durante 2006-2008 el promedio de incidencia anual para EK fue de 113.1 por 100,000 niños menores de 5 años, siendo la segunda incidencia más alta de EK a nivel mundial.

En Taiwán, durante 2003-2006, la incidencia anual de EK fue de 69 por cada 100,000 niños menores de 5 años, siendo la tercera tasa más alta mundialmente, con relación masculino/femenino de 1.62, mayor que el de Japón.

Por lo que corresponde a China, en Beijing el promedio de incidencia anual de EK entre 2000-2004 fue de 49.4 por cada 100,000 niños menores de 5 años. En Shangai durante 1998-2002 fue de 27.3 por cada 100,000 niños menores de 5 años, aumentando a 46.3 en el periodo de 2003-2007. En la provincia de Sichuan la incidencia fue de 7.1 por cada 100,000 niños menores de 5 años entre 1997-2000. En Hong Kong la incidencia entre 1997-2000 fue de 39 por cada 100,000 niños menores de 5 años.

En Tailandia la incidencia de EK en 1998-2002 fue de 2.12 a 3.43 por 100,000 niños menores de 5 años (8)

En India la incidencia de EK fue de 0.51 por cada 100,000 niños menores de 15 años en 1994, mostrando tendencia a incrementar durante 1994-2008 (8)

En EUA, los estudios han mostrado una clara variación en la incidencia de EK según raza y etnia. La incidencia ha sido consistentemente mayor entre poblaciones asiáticas y los provenientes de Islas del Pacífico, seguidos en orden descendente por negros, blancos, indioamericanos y nativos de Alaska. Hawaii tiene la mayor proporción de poblaciones asiáticas y provenientes del Pacífico y la mayor incidencia de EK en EUA, reportándose 2.5 veces mayor que la del país completo, siendo los americano-japoneses los de mayor incidencia en el periodo 1996-2006 (210.5 por cada 100,000 niños menores de 5 años). Esto indicando fuertemente que los factores genéticos más que los ambientales, juegan un papel mayor en la incidencia de la EK. (8)

En Canadá se reportó una incidencia de 26.2 por cada 100,000 niños menores de 5 años en el periodo 2004-2006, misma que ha alcanzado una meseta desde el año 2000. (8)

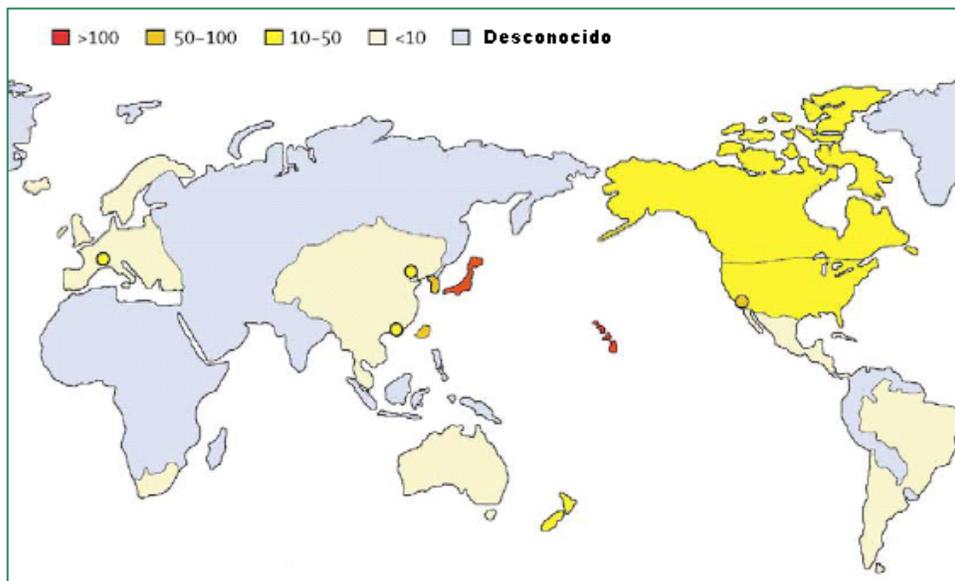
Por lo que corresponde a Europa, en Inglaterra se reporta una incidencia de 8.4 por cada 100,000 niños menores de 5 años, alcanzando una meseta tras el año 2000, siendo esta mayor dentro de los residentes chinos. En los países escandinavos, se reporta una incidencia de 4.9/100,000 menores de 5 años en el año 2004, en Suecia 6.2/100,000 niños en 1992 y en Finlandia de 7.2/100,000 menores de 5 años en el año 1992. En Irlanda se reportó una incidencia de 15.2 por cada 100,000 niños menores de 5 años en el periodo 1996-2000, siendo uno de los reportes más altos dentro del continente. En el norte de Francia se reportó una incidencia de 9 por cada 100,000 niños en el periodo 2005-2006. En el norte de Italia se reportó una incidencia de 14.7/100,000 niños en el año 1981-1982.(8)

En México, se desconoce la tasa de incidencia de EK siendo probablemente al igual que en lo reportado en Latinoamérica 3 casos por 100 000 niños menores de 5 años al año (FIGURA 1) (9,10).

Las tasas de mortalidad han disminuido en los últimos años (1% en 1974 a 0.1% 1995 en Japón) por un diagnóstico temprano y tratamiento oportuno (9,10,11,12,13).

La mayoría de muertes ocurren en los primeros 6 meses del inicio de la enfermedad con incremento en la frecuencia entre los 14 a 45 días después de instalada la fiebre, generalmente asociada a trombosis coronaria y rara vez por ruptura aneurismática, esto es debido a que la vasculitis coronaria se acompaña de plaquetosis e hipercoagulabilidad (2)

FIGURA1: Número de casos de EK por 100 000 niños menores de 5 años. (9)



## 2.2 Etiología

La etiología de la EK es desconocida. Las características clínicas, epidemiológicas y exámenes de laboratorio sugieren un agente infeccioso, sin embargo nunca se ha identificado; por lo que la hipótesis de una respuesta inmune anormal ante una infección o de una respuesta inflamatoria inducida por superantígenos derivados de estreptococos o estafilococos también se ha sospechado (2,3,4). Debido a la gran variación de incidencia entre los diferentes grupos étnicos, se ha sugerido

una predisposición genética hacia la enfermedad. Sin embargo, ninguna de estas hipótesis ha sido sustentable ni confirmada (2)

### 2.3 Anatomía Patológica

A pesar de que las arterias coronarias siempre están involucradas en los hallazgos de autopsia, la EK es una vasculitis generalizada que involucra todos los vasos sanguíneos del cuerpo y se han observado aneurismas de arterias celiacas, mesentéricas, femorales, iliacas, renales, axilares y braquiales. La EK, desde un punto de vista anatomopatológico, comparte muchas características con la poliarteritis nodosa, por lo que actualmente se acepta que ambas representan una arteritis necrotizante con formación de aneurismas que ingresan a una vía común de inflamación crónica y cicatrización (2,9). En la etapa aguda de la enfermedad se producen cambios inflamatorios en varios órganos como miocardio, pericardio, vasos sanguíneos, meninges, pulmón, tejido linfático e hígado. En los vasos más afectados (arterias coronarias), se produce inflamación de la capa media, edema y necrosis del músculo liso, al perderse la integridad de la pared se favorece la dilatación y formación de aneurismas (2).

En etapas más avanzadas puede desarrollarse estenosis y oclusión arterial resultado de una remodelación activa con proliferación de la íntima y neoangiogénesis con trombosis agregada (2).

### 2.4 Criterios Diagnósticos

No existen hallazgos patognomónicos de laboratorio; por lo tanto la definición epidemiológica de caso se basa en criterios clínicos, fiebre por lo menos 5 días y  $\geq 4$  de 5 criterios clínicos confirman un caso clásico (CUADRO 1) (2, 14)

Generalmente no todas las características clínicas están presentes al mismo tiempo en la evolución del padecimiento y un seguimiento cercano es necesario. Los pacientes con fiebre  $\geq 5$  días y  $< 4$  criterios clínicos principales pueden ser diagnosticados con EK cuando se detecta por angiografía coronaria o ecocardiografía bidimensional lesiones en arterias coronarias (2,14). En presencia

de  $\geq 4$  de los criterios clínicos el diagnóstico de EK puede realizarse en el día 4 de la enfermedad (2,14)

## Cuadro 1. CRITERIOS CLÍNICOS DIAGNÓSTICOS DE LA ENFERMEDAD DE KAWASAKI

I. Fiebre persistente por  $\geq 5$  días o lesiones coronarias (aneurisma o ectasia) y por lo menos 4 de los siguientes criterios clínicos.

1. Inyección conjuntival bilateral sin exudado.
2. Cambios en la cavidad oral consistentes en:
  - a) Eritema y/o fisuras de labios.
  - b) Lengua en frambuesa.
  - c) Eritema orofaríngeo difuso.
3. Exantema polimorfo diseminado.
4. Cambios en manos y pies consistentes en:
  - a) Edema indurado periférico
  - b) Eritema difuso de palmas y plantas
  - c) Descamación periungueal de palmas y plantas tras 2 a 3 semanas
5. Adenopatía cervical usualmente unilateral  $\geq 1.5$  cm de diámetro.

### 2.5 Manifestaciones Clínicas

Las manifestaciones de la enfermedad se pueden clasificar en clásicas, no clásicas y cardíacas (2,14).

#### 2.5.1 Manifestaciones Clásicas

Fiebre. Tiene una duración mínima de cinco días; un comienzo abrupto, frecuentemente de  $40^{\circ}$  C o más, con dos a cuatro picos por día. En niños no

tratados persiste generalmente una a dos semanas con promedio de 12 días. Cede en 24 a 48 h en pacientes tratados con GGIV. <sup>(2,3,14)</sup>

Se considera que la enfermedad se inicia el primer día de fiebre, se puede acompañar de: tos, rinorrea, náuseas, vómito, dolor abdominal, un día antes <sup>(2,3,14)</sup>.

Inyección conjuntival. Se afecta más la conjuntiva bulbar que la palpebral o tarsal en forma bilateral; no hay exudado, no hay ulceraciones o edema de la conjuntiva ni de la cornea. La hiperemia conjuntival aparece en la primera semana de la enfermedad, inicia entre el segundo y quinto día, y dura una a dos semanas en pacientes que no reciben tratamiento. <sup>(2,3,14,15)</sup>.

Cambios en los labios y la cavidad oral. La manifestación inicial es un eritema rojo brillante de los labios que progresa en los siguientes tres días a inflamación, grietas, fisuras y sangrado. La lengua se observa enrojecida y edematosa con prominencia de las papilas lo que da la apariencia de frambuesa. Aparece eritema difuso de la mucosa orofaríngea. No hay ulceraciones orales ni linguales. <sup>(2,3,14)</sup>.

Exantema polimorfo. El exantema puede adoptar muchas formas, el tipo más común es maculopapular, intensamente eritematoso que se inicia en el tronco y en las extremidades; con ligera elevación en sus márgenes con pápulas de 2 a 3 mm de extensión o placas coalescentes de varios centímetros. La distribución es difusa; se observa frecuentemente en la cara formando una pseudomascara y en menores de cinco años puede ser muy acentuado en el periné y en las ingles. Esto sucede antes de que ocurra la descamación periungueal que aparece en la fase subaguda y puede estar presente en la fase febril aguda. <sup>(2,3,14)</sup>

El exantema puede desaparecer en un área y aparecer en otra durante varios días, lo que es más aparente cuando la fiebre es alta <sup>(2,3,14)</sup>

También es común un exantema tipo eritema multiforme con placas pruriginosas muy elevadas. Este exantema aparece generalmente los primeros cinco días del inicio de la fiebre (2,14)

Cambios en extremidades periféricas. Es característico en manos y pies, el eritema limitado a las palmas y las plantas, es llamativo el cambio abrupto de lo normal al eritema superficial. Las manos y los pies se tornan edematosos o firmemente indurados, lo cual impide que los pacientes efectúen la bipedestación, caminar o sostener objetos con las manos. Es muy evidente la descamación de los dedos de las manos y pies; afecta inicialmente las zonas de las uñas; puede extenderse y abarcar las palmas y plantas; adoptando forma de guante o calcetín. Se manifiesta en la fase subaguda, entre el décimo y vigésimo día de evolución (2,14)

Adenopatía cervical no purulenta. Ocurre en 50 a 75% de los casos y se debe palpar por lo menos un ganglio mayor de 1.5 cm de diámetro. Ocasionalmente hay ganglios linfáticos conglomerados de gran tamaño que reducen al desaparecer la fiebre.

Todos los criterios diagnósticos, excepto la linfadenopatía cervical, se observan en más del 90% de los pacientes según lo descrito en la literatura (14)

## 2.5.2 Manifestaciones No Clásica

Existen además manifestaciones adicionales debido a las lesiones inflamatorias en muchos tejidos; identificando signos y síntomas neurológicos, oculares, respiratorios, gastrointestinales, genitourinarios, musculoesqueléticos y cutáneos; estas manifestaciones adicionales, son de utilidad para apoyar el diagnóstico de EK; pero el daño al sistema cardiovascular es el más grave.

Manifestaciones neurológicas. Hasta 30% de los casos pueden desarrollar afección neurológica como: meningitis aséptica, hemiplejía transitoria, infarto

cerebral, ataxia, crisis convulsivas y encefalopatía focal. Puede ocurrir parálisis facial transitoria con una duración máxima de tres meses y recuperación espontánea y completa (16)

Manifestaciones oculares. En la fase aguda: Fotobia, y se observan precipitados quéricos diminutos, uveítis anterior leve y opacidades en el humor vítreo en uno o ambos ojos. La uveítis se observa hasta en 80% de los casos y se resuelve sin dejar secuelas (14)

Manifestaciones pulmonares. Existen alteraciones radiográficas pulmonares en 15% de los niños; neumonitis intersticial, reforzamiento peribronquial y derrame pleural. Estos datos se deben a insuficiencia cardiaca. Se han observado nódulos pulmonares a consecuencia de vasculitis (12,14)

Manifestaciones gastrointestinales. El dolor abdominal, la diarrea y las náuseas son comunes; se observan en 20% de los pacientes en los primeros días de la enfermedad; ocasionalmente, son acentuados y pueden sugerir un abdomen agudo. El hidrocolecisto puede ocurrir hasta en el 60% de los pacientes. Es una complicación autolimitada y se resuelve espontáneamente. Rara vez aparece ictericia obstructiva o pancreatitis. Se observan alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático en 14.5% de los casos (14,17)

Manifestaciones genitourinarias. La uretritis ocurre en 50 a 90% de los pacientes. Una pequeña porción de varones desarrolla una úlcera meatal y puede ocurrir hidrocele (14)

Manifestaciones musculoesqueléticas. Artralgias y artritis ocurren en 30% de los pacientes. Tiene duración de dos semanas hasta tres meses. La artritis puede aparecer en la primera semana, en pequeñas y grandes articulaciones; se acompaña de leucocitosis en el líquido sinovial de 100,000 a 300,000/ mm<sup>3</sup>. Se

han reportado casos de rhabdomiólisis con elevación de AST, DHL, CK (secundario a fiebre) (14,18)

Manifestaciones cutáneas. Se observan eritema e induración en el sitio de aplicación de la vacuna BCG seis meses a un año después de la inmunización, lo que se ha observado en 36% de 295 pacientes con EK. Este dato se ha incluido en las guías diagnósticas para la EK por el Comité Japonés de Investigación<sup>1</sup>. Se desconoce la causa de esta reacción cutánea. En el 10% de lactantes pequeños se observan eritema y descamación perianal durante la fase aguda de la enfermedad. Las líneas de Beau son surcos transversales profundos en las uñas de las manos y los pies que pueden aparecer uno o dos meses después del inicio de la enfermedad (14,19)

### 2.5.3 Manifestaciones Cardíacas

El 60% de los pacientes tiene taquicardia y ritmo de galope; hasta un 50% de los pacientes pueden presentar miocarditis en la fase aguda pudiéndose acompañar de arritmias cardíacas, el 20% de los pacientes muestran signos de insuficiencia cardíaca congestiva; entre el 25 a 30% presentan pericarditis y derrame pericárdico. Existe compromiso valvular con porcentajes que han variado en la literatura entre el 1% al 25%, principalmente afección mitral. El electrocardiograma frecuentemente muestra bloqueo AV de 1er grado, alteraciones en el segmento ST y onda T, y disminución de voltaje de la onda R correspondientes a miocarditis<sup>(2,15)</sup>

Sin embargo las manifestaciones cardíacas más frecuentes en los pacientes con EK son las lesiones en arterias coronarias. Las lesiones descritas en las arterias de estos pacientes son ectasia, dilatación, aneurismas y trombosis. Los aneurismas coronarios se presentan en el 15-25% de todos los pacientes no tratados pero este riesgo disminuye hasta el 5% en los pacientes tratados con

GGIV. El infarto al miocardio es otra complicación en los pacientes con aneurismas coronarios (2,5,15)

Oki y colaboradores en el año 2000 mencionan una prevalencia posterior a 1 mes del inicio de manifestaciones del 10.2%, que disminuyó al 4.2% tras 1 año de seguimiento, de los 1594 pacientes estudiados 10 de ellos presentaron aneurismas gigantes y 3 tuvieron un desenlace fatal (15)

## 2.6 Clasificación De La Enfermedad De Kawasaki.

De acuerdo a las recomendaciones actuales de la American Heart Association (AHA)<sup>(2)</sup>, el diagnóstico se puede dividir en:

EK típica o completa: Cumple con cuatro criterios clásicos en presencia de fiebre >38.0 °C, de más de 5 días de duración. Cuando se presentan < 4 criterios clásicos, incluyendo la fiebre de más de 5 días pero con alguna alteración coronaria, también se puede establecer el diagnóstico de EK (2,14).

EK incompleta:

La Enfermedad de Kawasaki Incompleta se define como la presencia de menos de 4 de los hallazgos clínicos principales, con lesiones coronarias, de acuerdo a las guías japonesas. Sin embargo los criterios están muy restringidos para diagnosticar EK incompleta sin lesiones coronarias. No todos los pacientes tienen anomalías coronarias y es muy tarde para tratar cuando hay desarrollo de las mismas. La EK incompleta se definió como la presencia de menos de 4 de las presentaciones clásicas con criterios de laboratorio suplementarios, aun sin lesiones coronarias, de acuerdo a la AHA (20)

La EK incompleta es más común en niños pequeños (76%) que en niños mayores (15%). La mayor incidencia de EK incompleta en niños pequeños se postula por varias causas inmunológicas: 1. Neutralización de superantígenos por anticuerpos

trasplacentarios maternos 2. Reactividad cruzada de anticuerpos generados por inmunización activa frecuente y 3. Fenómeno débil de vasculitis causado por una respuesta inmunológica inadecuada. (20)

La AHA realizó un algoritmo diagnóstico para la EK incompleta que incluye 2 reactantes de fase aguda (ESR > 40 mm/hr, CRP > 3.0 mg/dL) y 6 criterios suplementarios de laboratorio (albumina < 3.0 g/dl, anemia para la edad, elevación de alanintransferasa, plaquetas > 450,000/mm<sup>3</sup> tras 7 días, cuenta leucocitaria > 15,000/mm<sup>3</sup> y más de 10 leucocitos por campo en el examen de orina) (20)

#### EK caso recurrente

Se define EK recurrente al ocurrir un episodio subsecuente de EK al menos 14 días tras regresar a la condición basal, después de un primer episodio de EK (sin fiebre sin signos activos de inflamación). Los episodios recurrentes se definieron como la presencia al menos de 3 de los 5 signos clínicos clásicos de EK agregándose la fiebre persistente por al menos 5 días. La EK recurrente afecta aproximadamente al 4% de los niños que han tenido EK en Japón, en EU es tan solo de < 1%. Aun no se han identificado los factores asociados a un aumento en la recurrencia de esta enfermedad, sin embargo se ha mencionado la asociación con aneurismas coronarios, presentación a temprana edad de la EK inicial, y manejo con gammaglobulina. Posiblemente, todo paciente con EK tiene un riesgo similar de recurrencia, o que la recurrencia se asocie a polimorfismos genéticos aun no identificados o la presencia de susceptibilidad antigénica tras la EK (21)

Tanto la EK incompleta como la EK recurrente se consideran factores de riesgo para el desarrollo de aneurismas coronarios(12).

#### 2.7 Evolución Clínica

El curso de la EK se divide en tres fases:

Fase aguda: La fase febril aguda, generalmente dura entre una a dos semanas. Se caracteriza por fiebre, adenopatía cervical, inyección conjuntival, cambios de la

mucosa oral, eritema y edema de las manos y pies, meningitis aséptica, disfunción hepática y diarrea.

Es frecuente la miocarditis y puede haber derrame pericárdico. Puede además existir arteritis coronaria manifestada por ecocardiografía bidimensional como ectasia y de manera menos frecuente como aneurismas coronarios (2,3,9,14)

Fase subaguda: La fase subaguda empieza cuando la fiebre, el exantema, y la linfadenopatía se resuelven, aproximadamente una a dos semanas después del inicio de la fiebre; pero pueden persistir la irritabilidad, la anorexia, la inyección conjuntival, y los cambios de la mucosa oral. Se observa descamación de los dedos. Durante esta fase que generalmente dura hasta cuatro semanas después del inicio de la fiebre, aparece trombocitosis. En esta fase es más frecuente detectar aneurismas de las arterias coronarias y es cuando el riesgo de muerte súbita es más alto (2,14)

2.7 Fase de convalecencia: La fase de convalecencia empieza cuando todos los datos clínicos de la enfermedad han desaparecido y continúa hasta que la velocidad de sedimentación y la proteína C reactiva se normalizan, generalmente seis a ocho semanas después del inicio de la fiebre (2,3,9,14)

## 2.8 Exámenes De Laboratorio Y Gabinete Inicial

Los datos que el laboratorio aporta son inespecíficos y no confirman el diagnóstico de EK, sin embargo actualmente existen parámetros que se toman en cuenta en los algoritmos de la AHA y la AAP en relación al diagnóstico y tratamiento (2).

Fase Aguda: La elevación de los reactantes de inflamación es universal en Kawasaki y poco común en infecciones virales. Aproximadamente el 50% de los pacientes presentan leucocitosis  $> 15000/mm^3$  con neutrofilia, la aparición de plaquetopenia en esta fase se ha asociado con mayor incidencia de lesiones coronarias e infarto de miocardio. La presencia de anemia normocítica-normocrómica se asocia al tiempo de evolución, tiene resolución espontánea. Su

intensidad se ha asociado con la gravedad de la afectación coronaria. En pacientes con artritis por lo general muestran un líquido sinovial de aspecto purulento con un conteo de leucocitos entre 125 000 a 300 000/ mm<sup>3</sup> con un nivel de glucosa normal, tinción de Gram y cultivos negativos. El perfil de lípidos por lo general se encuentra alterado con la presencia de colesterol plasmático disminuido así como las HDL y la apolipoproteína AI. La hipoalbuminemia es también un indicador de riesgo para enfermedad coronaria más severa. En el líquido cefalorraquídeo puede haber pleocitosis con predominio de neutrófilos; la glucosa y las proteínas son normales. El examen general de orina muestra piuria estéril en el 60% de los casos, que puede ser intermitente (2,14)

Fase subaguda: La cifra de plaquetas suele ser normal en la primera semana de la enfermedad; aumenta en la segunda semana y alcanza un máximo a las tres semanas con una media de 800,000 plaquetas/ mm<sup>3</sup>; no es útil para el diagnóstico oportuno de la EK. Se observa un aumento de IgG, IgM, IgA e IgE séricas. Algunos estudios muestran asociación entre la presencia de aneurismas coronarios y la disminución sérica de IgM; el aumento del nivel sérico de IgG e IgA, también se ha relacionado con afección coronaria(2,14)

Fase de convalecencia: Existe normalización de los parámetros de laboratorio.

En los análisis de gabinete iniciales se destacan las alteraciones electrocardiográficas como arritmias y trastornos de la repolarización.

Otros estudios de imagen que pueden mostrar anomalías son el ultrasonido abdominal, con hidrops de la vesícula biliar en 15% de los pacientes. La radiografía de tórax puede demostrar anomalías en el 15% de los pacientes observando incremento en el grosor del intersticio, reforzamiento peribronquial, pequeños derrames pleurales y menos frecuente infiltrados de tipo reticulogranular; por TAC de pulmón se pueden observar nódulos pulmonares que corresponden a células inflamatorias(2,14)

## 2.8 Hallazgos Ecocardiográficos

A pesar de que la definición actual de EK provee una herramienta útil para la vigilancia epidemiológica, no es el método óptimo para el reconocimiento de un niño con una vasculitis sistémica, que requiere un tratamiento rápido para evitar las complicaciones.

Sin embargo no existe un estándar de referencia para el diagnóstico de la EK; una herramienta como el ecocardiograma, es ideal como modalidad de imagen al ser poco invasiva, accesible y permitir un seguimiento; permite identificar hasta en el 50% de pacientes hallazgos patológicos y además ha mostrado que un número sustancial de niños con EK y anomalías de las arterias coronarias no son identificados por la definición clásica de EK.

El algoritmo diagnóstico de la AHA y de la AAP permite auxiliar a los médicos en la decisión de a que pacientes con signos y síntomas sugestivos de EK se les debe realizar ecocardiografía y quienes deben ser tratados con GGIV <sup>(2,22,23,24,25)</sup>.

## 2.9 Enfermedad de Kawasaki y Alteraciones Endócrinas

Dentro de las manifestaciones clásicas y no clásicas de la enfermedad, no se mencionan alteraciones endocrinológicas que se presenten a consecuencia de la Enfermedad de Kawasaki. En la literatura encontramos 2 casos de pacientes con diabetes mellitus insulino dependientes, tras ser diagnosticados con Enfermedad de Kawasaki. Bhowmick, reportó 2 casos en el año 2002: el primero, un varón de 3 años 6 meses de edad que se presentó con fiebre de 5 días de evolución, eritema orofaríngeo difuso con mucositis oral, conjuntivitis bilateral no exudativa, edema de palmas y plantas, un exantema maculopapular difuso, nódulo linfático palpable cervical derecho de 3.5cm firme, con una VSG de 70 mm/hr y una PCR elevada. La trombocitosis de 650,000 se detectó en la segunda semana y el paciente fue tratado con ASA y Gammaglobulina intravenosa. La fiebre cedió en 3 días y su

ecocardiograma no reveló involucro coronario. Sin embargo 4 meses después del diagnóstico, el paciente acudió a valoración con la presencia de poliuria, polidipsia, pérdida de peso, vómito y debilidad. A su ingreso con respiración de Kussmaul, deshidratación moderada y letargia. Los exámenes de laboratorio mostraron glucosa sérica de 532 mg/dl con pH venoso de 7.1 mmol/l así como glucosuria y cetonuria. El paciente respondió satisfactoriamente al tratamiento de soporte con líquidos e infusión de insulina, egresándose con tratamiento. Su control fue insatisfactorio y las pruebas con marcadores inmunológicos (anticuerpos anti-célula del islote pancreático y dicarboxilasa de ácido glutámico) fueron negativas

El segundo caso descrito fue un masculino de 2 años 5 meses de edad, al que igualmente se diagnosticó Enfermedad de Kawasaki y respondió al manejo con ASA y GGIV. Tampoco presentó afectación coronaria y 3 meses y medio posterior al diagnóstico, también presentó vómitos, deshidratación severa, letargia y pérdida de peso, poliuria y polidipsia de 10 días de evolución. Se ingresó con una glucosa de 598 mg/dl, pH de 7.09 mmol/l, glucosuria y cetonuria. También respondió al manejo con líquidos intravenosos e insulina. Fue egresado con tratamiento, con un control errático de la glucosa.

Bhowmick no encontró relación entre la DM y la enfermedad de Kawasaki, ya que aunque se ha reportado la evidencia clínica y bioquímica de pancreatitis como manifestación no clásica en la Enfermedad de Kawasaki, ésta generalmente resuelve en 6 semanas, lo que hace poco probable que la pancreatitis sea la causa de la DM en estos pacientes. A pesar de que los marcadores inmunológicos estuvieron ausentes en estos 2 pacientes, un proceso inmunológico no se puede excluir totalmente, ya que <80% de estos marcadores serán positivos al momento del diagnóstico.

En sí, la DM dependiente de insulina se ha relacionado a infección por virus diabetogénicos, los cuales disparan un proceso autoinmune o pueden destruir las células beta por efectos citotóxicos o citopáticos directos, y muchos autores

consideran que la Enfermedad de Kawasaki puede ser causada por un agente infeccioso. Entonces sería posible que el mismo agente que causa la Enfermedad de Kawasaki tenga un efecto citotóxico o citopático en las células beta del páncreas en individuos genéticamente susceptibles. Sin embargo llama la atención que en estos 2 casos ninguno presentó una fase de luna de miel, típica en la diabetes autoinmune.

También se podría argumentar en estos casos de Enfermedad de Kawasaki, que el desarrollo de la DM es incidental, siendo esto posible, sin embargo Bhowmick lo consideró una secuela de la enfermedad (26).

Por lo que se planteó, si macrófagos o linfocitos T infiltran el páncreas en la EK. Observó que las lesiones inflamatorias que se desarrollan en muchos tejidos en la Enfermedad de Kawasaki aguda, afectan al páncreas en un 40%, evaluado en autopsias tras el primer mes del diagnóstico. Se observaron biopsias pancreáticas de 10 pacientes que fallecieron en la fase aguda de la Enfermedad de Kawasaki y se tomaron otros 10 como control. Tres de estos pacientes tuvieron infiltración macrofágica CD68+ difusa en el páncreas, en donde las células T no fueron prominentes, y no tuvieron relación con la extensión de la vasculitis en este tejido. Se sugirió que la invasión directa y producción de mediadores inflamatorios por parte de los macrófagos dañan el páncreas en los pacientes con Enfermedad de Kawasaki, sin embargo muchos islotes permanecen sin afectarse, lo que pudiera explicar lo raro de la DM tras la Enfermedad de Kawasaki. (27)

Otra alteración endocrinológica asociada a la EK que se ha reportado es el Síndrome Inapropiado de Hormona Antidiurética (SIADH). Mori en el 2011 (28) reportó que la hiponatremia ocurre en el 45% de los casos de Enfermedad de Kawasaki aguda y que ésta es un importante factor de riesgo para que no haya respuesta al manejo con IVIG. Siendo este manejo efectivo para prevenir las lesiones coronarias, le fue importante revisar la patogénesis de esta hiponatremia. Laxer (29) sugirió que el posible mecanismo de la hiponatremia era la deshidratación, la ingesta de líquidos hipo-osmolares y el SIADH. Es por esto que

se realizó un estudio de Abril 2006 a Marzo 2007 en donde participaron 39 pacientes japoneses con Enfermedad de Kawasaki de entre 2 y 84 meses de edad, 25 varones y 14 mujeres.

La prevalencia de hiponatremia y SIADH se calculó antes y después del manejo con GGIV. Se midieron el sodio sérico, la osmolaridad sérica, niveles de ADH, péptido atrial natriurético, péptido cerebral natriurético, osmolaridad urinaria y el Na urinario. Se consideró hiponatremia al Na sérico  $<135$  mEq/L y diagnóstico de SIADH a la combinación de hiponatremia, osmolaridad sérica  $<280$  mOsm/kg, Na urinario  $>20$  mEq/L, osmolaridad urinaria  $>100$  mOsm/kg, sin disfunción renal, tiroidea o adrenal. Se dividieron en el grupo con SIADH y el que no tenía SIADH, incluyendo este último pacientes hiponatrémicos y normonatrémicos. También se calcularon los líquidos IV tras el inicio de la IVIG.

De los 39 pacientes con Enfermedad de Kawasaki el 28% se diagnosticó con SIADH, y el 41% de los hiponatrémicos también lo presentaron. En todos los pacientes hiponatrémicos la ADH se encontró elevada ( $>7.62$  pg/ml). Tras la terapia con IVIG las cifras disminuyeron a 10% y 28% respectivamente. Mori sugirió que la enfermedad de Kawasaki debe añadirse a la lista de enfermedades que se acompañan de SIADH, tal como la meningitis, neumonía o el cáncer. Sospecha que las citocinas inflamatorias incrementadas, causan SIADH en la Enfermedad de Kawasaki aguda, lo que mejora tras el manejo con gammaglobulina intravenosa. Ya estudios animales previos habían mostrado que la secreción de ADH se estimulaba por la IL-1, IL-6 y el FNT-A, mediadores inflamatorios aumentados en la Enfermedad de Kawasaki, mismos que disminuyen con el tratamiento con IVIG. Es cierto que existen otros factores que pueden estimular la ADH, como la falla cardíaca congestiva, hipoalbuminemia y el estrés, sin embargo ninguno de sus pacientes presentó estos factores en el estudio.(30)

Este estudio sugirió que los líquidos iniciales en estos pacientes deben estar restringidos en la fase aguda, realizando mediciones seriadas de sodio sérico para confirmar que el volumen sea el adecuado y prevenir o tratar el SIADH. Cabe agregar que Suzuki (31) reportó que la retención hídrica en los pacientes con Enfermedad de Kawasaki en fase aguda, puede ser un factor de riesgo para presentar lesiones coronarias. También Terai enfatizó que los pacientes con Enfermedad de Kawasaki que ganan peso tienen peor pronóstico (32)

Existe un caso en donde la Enfermedad de Kawasaki y SIADH se complicó con convulsiones y pérdida del estado de alerta, por lo que la solución hipertónica pudiera ser necesaria para tratar el SIADH severo. No se considera necesario agregar líquidos adicionales durante el manejo con IVIG y tan solo la mitad o 2/3 del volumen calculado de acuerdo al método de Holliday-Segar al terminar el tratamiento. Se considera que el SIADH es la causa de la mitad de los casos de Enfermedad de Kawasaki e hiponatremia.(28)

De igual forma se ha estudiado el patrón de grasa subcutánea en los pacientes con Enfermedad de Kawasaki, considerando la obesidad una de las más importantes alteraciones endocrinas a nivel mundial. Suthar en 2014, (33) analizó que la Enfermedad de Kawasaki se puede asociar a complicaciones severas a largo plazo aun en pacientes sin afección coronaria, incluyendo anomalías en el perfil lipídico, marcadores inflamatorios persistentemente altos, disfunción endotelial en arterias y distensibilidad arterial reducida. Los pacientes afectados tienden a desarrollar obesidad central, resultando propensos a enfermedad coronaria posteriormente. Los cambios en el perfil lipídico alteran el patrón corporal de grasa y la obesidad abdominal se asocia más fuertemente con alteración coronaria.

En este estudio participaron 35 niños con enfermedad de Kawasaki, diagnosticados al menos 2 años previos, otros 33 niños sirvieron como controles. Se realizó de Enero 2008 a Enero 2010, a todos se les tomó peso, estatura,

circunferencia media del brazo, espesor en piel de bíceps y tríceps, mediaxilar, subescapular y suprailiaca, circunferencia de cintura, cadera y radio cintura/cadera así como IMC. Esto se realizó por un investigador entrenado en técnicas antropométricas hasta que el error inter-intra observador fue mínimo. Todas las medidas fueron tomadas dos veces y se consideró el promedio. Cada niño se midió cada 6 meses

El 71% fueron varones, todos recibieron el tratamiento standard, 3 de ellos presentaron ectasia de la coronaria izquierda en la fase aguda, que se normalizó durante el seguimiento ecocardiográfico. Otro 9% cursó con defectos reversibles de perfusión. Mostraron aumento regular en peso y talla de acuerdo a edad. Pero los varones con EK de 8-10 años tenían mayor peso en comparación a sus controles, así como las niñas entre 14-15 años. Tanto niñas como niños resultaron más altos que los controles, para la mayoría de las edades. Sin embargo el espesor cutáneo suprailiaco fue constantemente mayor en niños con EK, siendo estadísticamente significativo en todos los grupos etáreos, lo que no sucedió en niñas. De los seis sitios medidos, el espesor cutáneo suprailiaco fue el área más significativamente afectada. En niños, también la circunferencia de la cintura fue mayor, y en cuanto a la cadera fue mayor tanto en niños como niñas con EK en la mayoría de los grupos, sin revelar el radio cintura/cadera una diferencia significativa. La cifra de triglicéridos estuvo persistentemente elevada en niños con enfermedad de Kawasaki, igualmente la cifra de colesterol LDL, en comparación con los estándares de referencia.

Se concluyó que el espesor cutáneo suprailiaco es mayor en niños de todas las edades con Enfermedad de Kawasaki en comparación con los controles, siendo esta una medida de adiposidad central. Esto muestra que el área suprailiaca es el sitio preferido para la deposición de grasa en niños con Enfermedad de Kawasaki, y que hay mayor tendencia a acumular más grasa subcutánea en la región troncal. Desde el estudio cardiaco de Bogalusa en 1999 se sabe que la adiposidad abdominal en niños se asocia a anormalidades en el perfil lipídico, esto resultó

similar en este estudio, siendo la circunferencia de cintura la medida más consistente

En otros estudios se ha visto que las lesiones coronarias secundarias a la Enfermedad de Kawasaki, se asocian a cambios en ciertos biomarcadores de activación inmune, sugiriendo su involucro en la patogénesis. Dentro del sistema inmune se ha identificado el receptor de vitamina D, el cual se expresa más altamente en las células T de los pacientes con Enfermedad de Kawasaki, en comparación a niños con enfermedades del tracto respiratorio y niños sanos. Entonces la respuesta inflamatoria más intensa en los pacientes con lesiones coronarias aumenta la expresión de este receptor y subsecuentemente eleva los niveles de vitamina D. Siendo el valor de corte de 65 ng/ml, con una especificidad de 0.73 y sensibilidad de 0.78 para predecir lesiones coronarias. Esto pareciera importante ya que la identificación temprana de estos pacientes, ayudaría a formular una estrategia terapéutica desde la fase aguda de la enfermedad. (34)

Hashimoto ya reportaba que existen estudios que indican que los factores humorales derivados de monocitos, tales como el factor de necrosis tumoral alfa, la interleucina 1-beta y la interleucina 6, modulan la función del eje hipófisis-tiroides, siendo esto controversial. (34). Seleccionó 31 niños divididos en 3 grupos, el primer grupo con 7 niños habiendo cursado con EK, el segundo grupo con 16 niños con infección y el tercer grupo con 8 niños sin enfermedad inflamatoria. Los pacientes con EK fueron tratados con aspirina e inmunoglobulina. Se tomaron laboratorios en la fase aguda de la enfermedad y durante el seguimiento hasta que los síntomas se resolvieron, pero la PCR se mantuvo ligeramente positiva en los 7 pacientes con EK. Los niveles séricos de T3 y T4 se midieron con kit RIA y la IL-6 con ELISA siendo el valor normal en niños <5pg/ml. Se encontró una relación inversa marcada entre la IL-6 y la T3 ( $P < 0.001$ ) así como la IL-6 y el radio T3/T4 ( $P < 0.001$ ). Al realizar una comparación secuencial de cambios en la T3 sérica y los niveles de IL-6 en los pacientes con EK, la T3 aumenta mientras la IL-6 disminuye, dando una imagen en espejo al graficarles. Estos hallazgos sugirieron

que la IL-6 es uno de los factores importantes que juega un papel en los cambios de la hormona tiroidea sérica en enfermedades no-tiroideas. La IL-6 posiblemente actúe directamente en la glándula tiroidea reduciendo la producción de hormona tiroidea, debido a que la expresión del gen de la peroxidasa tiroidea, secreción de T3 y producción de AMPc de los tirocitos esta suprimida por la IL-6 invitro. En este estudio existió una correlación inversa mucho mas fuerte entre los niveles séricos de IL-6 y el radio T3/T4, lo que puede reflejar el efecto inhibitorio de la IL-6 en la conversión de T4 a T3 en hígado y riñón. Las proteínas de fase aguda como la PCR, que se detecta en pacientes con infección o inflamación, se producen en hígado y son inducidas por citocinas, particularmente IL-6. Entonces es posible que la IL-6 module la función hepática relacionada al metabolismo de la hormona tiroidea (como la yodotironina 5' tipo I- de yodación de T4). Una alta concentración de FNT-a, IL-1 e IL-6, secretadas por macrófagos/monocitos activados, se observa en los pacientes durante la fase aguda de la EK. Estas citocinas, se considera, juegan un papel central en las manifestaciones de la EK, corroborándose la hipótesis de que la IL-6 se relaciona a la disminución del radio T3/T4 y a la concentración sérica de T3, especialmente ante la presencia de inflamación sistémica severa, como en la EK. Durante el seguimiento de los 8 niños sin enfermedad inflamatoria, no existió correlación significativa entre la IL-6 y las hormonas tiroideas (35)

Se documentó un reporte de caso en el 2008 por Hazeki et al (36), de un paciente con EK que presentó deficiencia de 21 hidroxilasa, alteración reportada en más del 90% de los casos de hiperplasia adrenal congénita, sugiriendo la importancia de una adecuada terapia esteroidea adicional para HSC en inflamación severa, como es el caso de la EK. Se trata de un paciente en quien al nacer detectaron 17alfa-hidroxi progesterona sérica muy alta, dentro del tamiz neonatal, así como pigmentación cutánea y genitales masculinos con un clítoris de gran tamaño. Los estudios mostraron ACTH en 869pg/ml, renina de 353ng/ml y 17-OHP en 683ng/ml, todos aumentados, así como hiponatremia en 129mEq/L e hiperkalemia de 6.2mEq/L. Se diagnosticó HSC perdedora de sal debido a deficiencia de 21-

hidroxilasa y se inició administración de hidrocortisona y fludrocortisona. Con esto se controló la enfermedad sin requerir hospitalizaciones. Al cumplir 5 años inicio con fiebre y la madre administró hidrocortisona al doble de la dosis como se recomienda en los primeros días de enfermedad. Al día siguiente presentó fatiga y anorexia, cursando con linfadenopatía, por lo que le indicaron cefroxadina. Al tercer día cursó con conjuntivitis y al cuarto fue referida por persistencia de fiebre de alto grado. A la EF cursó con edema de manos, labios fisurados, rash, conjuntivitis no exudativa, linfadenopatía cervical derecha y eritema en mucosas. Le tomaron laboratorios mostrando cuenta leucocitaria en 12400mcL, PCR 18.7mg/dL, hiponatremia 128mEq/L e hiperkalemia 5mEq/L, ecocardiograma mostrando movimiento de la pared ventricular izquierda y arterias coronarias normales. Al diagnosticar EK se inicia manejo con gammaglobulina 1gr/kg y ASA 30mg/kgdi. Por sospecha de crisis adrenal se inicia administración de hidrocortisona hasta mejorar cifra de electrolitos. Al sexto día de inicio de los síntomas, estos remitieron. Fue egresada al 15 día sin anormalidades coronarias. La crisis adrenal se confirmó por los laboratorios de ingreso: ACTH 1325pg/ml y 17-OHP 190ng/MI. En esta paciente se utilizó el doble de la dosis esteroidea al tercer día de sintomatología, sin embargo presentó crisis adrenal al cuarto. Se discute únicamente que la inflamación que se presenta en la EK es muy severa como para tratarse con la dosis esteroidea usual recomendada para pacientes con deficiencia de 21-OHD en situaciones de estrés. (36)

### 3. Planteamiento del problema

- Dentro de las manifestaciones clásicas y no clásicas de la Enfermedad de Kawasaki, no se mencionan alteraciones endocrinológicas que se presenten a consecuencia de la misma.
- En el INP se cuenta con 416 niños registrados con el diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki, de los cuales algunos presentaron alteraciones endocrinas, sin conocerse si existe relación

#### 4. Justificación

No existe registro en cuanto a la posible relación de alteraciones endocrinas con la Enfermedad de Kawasaki

#### 5. Pregunta de Investigación

¿Cuál es la relación que existe entre la Enfermedad de Kawasaki y alteraciones endócrinas?

#### 6. Metodología

##### 6.1 Tipo de estudio:

Por su finalidad es: descriptivo, serie de casos

Por su control de asignación es: observacional

Por su secuencia temporal es: transversal

Por su cronología es: retrospectivo

#### 7. Objetivo

Describir los casos con alteraciones endócrinas en los pacientes con Enfermedad de Kawasaki en el Instituto Nacional de Pediatría de Agosto de 1995 a Agosto del 2015.

#### 8. Resultados

Dentro de nuestro Instituto se presentaron 3 casos de Enfermedad de Kawasaki asociados a alteraciones endocrinológicas, los cuales reportamos a continuación:

##### CASO I (RGR)

Femenino de 2 años de edad, con diagnóstico de hipotiroidismo congénito, en tratamiento con levotiroxina a 2.9mcg/kg/día. Se diagnosticó EK incompleto en Abril del 2010, por fiebre de hasta 39°C de difícil control, con la presencia de tos, diarrea y exantema maculo papular no pruriginoso, labios secos y fisurados, lengua en fresa, descarga retrorrenal hialina, con adenopatías submandibulares dolorosas, <1 cm de forma bilateral, dermatitis del área genital. Se inició

tratamiento con gammaglobulina IV a 2 gr/kg/dosis, metilprednisolona a 0.5mg/kg/día y ácido acetil salicílico a 100mg/di. Se realizó ecocardiograma que reportó coronarias dentro de límites normales. En seguimiento anual sin alteraciones en las coronarias.

#### CASO II (HGJP)

Masculino de 25 meses, con diagnóstico de hiperplasia suprarrenal congénita al nacimiento. Con padecimiento de 5 días de evolución con fiebre de hasta 39.5°C, rinorrea hialina y tos productiva, al día siguiente se le encontró exantema en tórax y abdomen anterior maculopapular que se diseminó y adenomegalia submandibular izquierda de 1.5cm no dolorosa, tratada por facultativo como faringitis, con inyección conjuntival bilateral sin secreción así como edema en pies y manos. Se diagnosticó enfermedad de Kawasaki. Se inició tratamiento con gammaglobulina 2 gr/kg/dosis y ácido acetil salicílico 100 mg/kg/día, y esteroide a dosis de estrés

Se realizó ecocardiograma que reportó un aneurisma en la emergencia de la coronaria derecha con diámetro máximo de 3.4mm, ectasia de la descendente anterior, con función ventricular conservada.

#### CASO III (GGKM)

Femenino de 5 años, con padecimiento de 9 días de evolución, con fiebre de 38°C y ganglio subauricular izquierdo de 1cm de tamaño doloroso, por lo que acudió a facultativo que sospechó un absceso y trató con antibiótico. Sin embargo, 3 días después inició con eritema en labios e hiperemia conjuntival no supurativa así como lesiones eritematosas en tórax de bordes bien definidos que posteriormente se extendió a piernas, brazos y cara. Se diagnosticó rubeola con persistencia de la fiebre. Acudió con otro facultativo quien diagnosticó mononucleosis infecciosa, tratando con paracetamol. Posteriormente presentó edema en tobillos, doloroso que no permitía la deambulacion, también dolor en manos a la movilidad, por lo que acudió a valoración al INP. A la exploración física, la encontraron con lesiones eritematosas en pómulos, con eritema escleral, labios con costras hemáticas,

mucosas eritematosas, faringe hiperémica, cuello con adenomegalia anterior derecha 1x1cm e izquierda 1x0.5cm, edema en tobillos y muñecas, dolorosas a la movilización y palpación, sin descamación. En la biometría hemática de ingreso mostró trombocitosis de 542,000, sin presentar alguna otra alteración en el resto de este estudio. Se sospechó enfermedad de Kawasaki y se inició manejo con esteroide (metilprednisolona a 0.5mg/kg/día) y ácido acetil salicílico a 100mg/di. Se le realizó ecocardiograma con evidencia de ectasia de ambas coronarias (4mm). Recibió gammaglobulina a 2mg/kg/di, sin embargo desarrolló aneurisma de CI 8mm, por lo que fue egresada con ácido acetil-salicílico a dosis antiagregante. Dos años después presentó nuevo cuadro manifestado por fiebre de hasta 39°C, de difícil control, hiperemia conjuntival no supurativa, lengua en fresa, fisuras labiales, adenopatía cervical bilateral no dolorosa, dolor y edema de miembros pélvicos. Acudió en esta segunda ocasión con facultativo quien diagnosticó IVAS y trató con antibiótico sin mejorar el cuadro, con lo que volvió a valoración al INP. Se encontró rectificación de cuello por dolor cervical, labios fisurados, cuello con adenomegalia bilateral cervical dolorosa, izquierda submaxilar de 3x3cm indurado, y otra derecha en músculo esternocleidomastoideo de 1.5cm, así como adenopatías inguinales de <1cm y se palpó el polo esplénico. La biometría hemática mostró linfopenia, sin otra alteración. Se le realizó nuevamente el ecocardiograma demostrando incremento en el tamaño de la arteria coronaria derecha respecto al previo (CD3.4 a 5mm). Se sospechó reactivación de la Enfermedad de Kawasaki Se inició nuevamente gammaglobulina a 2mg/kg/di, metilprednisolona a 0.5mg/kg/día y ácido acetil salicílico a 100mg/di. Progresó con obesidad importante a pesar de manejo con el servicio de Gastroenterología y Nutrición. A los 6 años del primer evento fue valorada por el servicio de Endocrinología quienes le encontraron tiroides aumentada de tamaño, acantosis en cuello y axilas, por lo que se diagnosticó paciente con bocio con TSH no suprimida desde 2008 y se inició prueba terapéutica con levotiroxina y se confirmó intolerancia a hidratos de carbono, se trató con metformina. Se tomaron anticuerpos antitiroglobulina y antiperoxidasa, diagnosticándose tiroiditis autoinmune en el 2011, así como síndrome metabólico. En el seguimiento de las lesiones coronarias, paciente con coronarias adecuadas

y que regresaron a lo normal en la porción proximal en la última revisión (mayo2015), aun sin datos de aterosclerosis. Continúa con diagnóstico de bocio del cual se descartó malignidad mediante biopsia. Clínica y bioquímicamente eutiroides, continuando con tratamiento a base de hormona tiroidea

El resumen de los pacientes se presenta en la tabla 1

**Tabla 1**

	PACIENTE 1	PACIENTE 2	PACIENTE 3
DX ENDOCRINO	Hipotiroidismo congénito	Hiperplasia suprarrenal congénita	Tiroiditis autoinmune + síndrome metabólico
TRATAMIENTO	Levotiroxina 2.9mcgkgdi	Fluorinef	Levotiroxina + metformina
EDAD AL DX DE EK	2 años	2 años 1 mes	5 años
SEXO	Femenino	Masculino	Femenino
CUADRO CLINICO	Fiebre de 39C de 6 días de evolución, tos, rinorrea, odinofagia, diarrea, vomito. Posteriormente dermatosis papuloeritematosa que inicia en manos y se disemina, labios fisurados	Fiebre de 39.5C, rinorrea, tos, exantema maculopapular en torax y abdomen y adenomegalia submandibular izquierda 1.5cm no dolorosa. A los 5 días inyeccion conjuntival y edema en pies y manos	Fiebre de 38C y ganglio subauricular izquierdo 1cm doloroso, de 9 días de evolucion. Posteriormente eritema en labios y conjuntival, no supurativa y lesiones eritematosas en torax que se diseminan. Edema y dolor en tobillos y manos
EF	Labios fisurados, descarga retrorrenal, adenopatias submandibulares dolorosas bilaterales, eritema generalizado papuloeritematoso	Inyeccion conjuntival bilateral sin secrecion, queilitis, adenomegalia submandibular izquierda y edema en pies y manos	Eritema escleral, lesiones eritematosas en pomulos, labios con costras hemáticas, mucosas eritematosas, faringe hiperémica, adenomegalia cervical anterior bilateral, edema en tobillos y muñecas
LABORATORIO	BH y PFH normales, piuria esteril, VSG 43	Dentro de rango normal	Trombocitosis
TRATAMIENTO	Gammaglobulina IV 2mgkgdo + MPD 0.5mgkgd + ASA 100mgdi	Gammaglobulina IV 2mgkgdo + ASA 100mgdi + Esteroides dosis de estrés	MPD 0.5mgkgd + ASA 100mgdi + Gammaglobulina IV 2mgkgdo
ECOCARDIOGRAMA	Sin lesion coronaria	Con lesiones coronarias	Con lesiones coronarias
RECAIDA	No	No	Si (2 años despues)

## 9. Análisis

En México, como se mencionó previamente, se desconoce la tasa de incidencia de EK siendo probablemente igual que en lo reportado en Latinoamérica, es decir, 3 casos por 100 000 niños menores de 5 años al año. (12,13) Cifra que continúa

considerando a la enfermedad como una entidad rara en nuestro país. De igual manera y de acuerdo a lo reportado en este estudio, su asociación con enfermedades endócrinas también es muy rara, siendo poco clara a la vez. En caso de existir esta asociación, las teorías que pueden explicarlo son las siguientes:

1) En aquellos que presentan primero la Enfermedad de Kawasaki y posteriormente la alteración endócrina: a) Considerar un proceso inmunológico; b) Un daño directo de los mediadores inflamatorios sobre ciertas células; c) Las citocinas inflamatorias (IL-6), al jugar un papel central en las manifestaciones de la EK, disminuyen el radio T3/T4 y la concentración sérica de T3, hablando específicamente de tiroides. (26, 27, 35)

2) En aquellos que primero presentan la endocrinopatía, no se habla de la relación con la enfermedad de Kawasaki, y en los dos casos que nosotros presentamos, podríamos considerarlo algo incidental. (36)

En nuestros 3 pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki, que presentaron también alguna alteración endocrinológica, llama la atención que los dos primeros casos se trataron de endocrinopatías congénitas que posteriormente presentan la EK. El último caso presentó la Enfermedad de Kawasaki a los 5 años, misma que se reactivó dos años después y, después de 6 años de presentar el primer evento es que empezó con obesidad, síntomas tiroideos e intolerancia a los hidratos de carbono, diagnosticándose tiroiditis autoinmune y síndrome metabólico.

De acuerdo a lo que recopilamos en la literatura, los primeros casos que habían sido reportados con ambas características, presentaron primero la Enfermedad de Kawasaki y posteriormente la alteración endocrina, en un lapso no mayor a 4 meses (6). En estos casos, los marcadores inmunológicos estuvieron ausentes sin poderse excluir un proceso inmunológico totalmente, ya que <80% de estos marcadores serán positivos al momento del diagnóstico.

En el último de los casos que nosotros reportamos sí existieron marcadores inmunológicos positivos (anticuerpo antitiroglobulina y antiperoxidasa), pudiendo considerarse un proceso autoinmune. Ya se había reportado previamente, que la producción de mediadores inflamatorios por parte de los macrófagos en los pacientes con Enfermedad de Kawasaki, dañan al páncreas (7), y probablemente podrían dañar la tiroides en pacientes susceptibles, como en este caso.

También se reportó que las citocinas inflamatorias, juegan un papel central en las manifestaciones de la EK, corroborándose la hipótesis de que la IL-6 se relaciona a la disminución del radio T3/T4 y a la concentración sérica de T3, especialmente ante la presencia de inflamación sistémica severa, como en la EK, lo que también pudo haber ocurrido en este caso (23).

Solo se documentó un reporte de caso en el 2008 por Hazeki et al (24), de un paciente con endocrinopatía congénita que posteriormente presenta Enfermedad de Kawasaki, como en el segundo de los casos que presentamos aquí. Se trató de un paciente con deficiencia de 21 hidroxilasa diagnosticado al nacer, alteración reportada en más del 90% de los casos de hiperplasia adrenal congénita, en quien al presentar EK, sugieren la importancia de una adecuada terapia esteroidea adicional para HSC en inflamación severa, como es el caso de la EK, sin comentar una posible relación entre ambas.

También ya se había descrito que la Enfermedad de Kawasaki se puede asociar a complicaciones severas a largo plazo, incluyendo anomalías en el perfil lipídico, y que los pacientes afectados tienden a desarrollar obesidad central, resultando propensos a enfermedad coronaria posteriormente. En este último de nuestros tres casos, la paciente ya tenía lesión coronaria antes de desarrollar obesidad y síndrome metabólico, por lo que habrá que tener vigiladas sus coronarias más estrechamente.

Sabemos que las citocinas inflamatorias incrementadas en la Enfermedad de Kawasaki, causan otras endocrinopatías tales como SIADH, lo que mejora tras el manejo con gammaglobulina intravenosa (6). Esto hace pensar que la persistencia de estas citocinas inflamatorias de manera elevada, hace que las endocrinopatías se presenten posteriormente.

## 10. Conclusiones

En México, se desconoce la tasa de incidencia de EK siendo probablemente igual que en lo reportado en Latinoamérica, es decir, 3 casos por 100 000 niños menores de 5 años al año (12,13), cifra que continúa considerando a la enfermedad como una entidad rara en nuestro país. De igual manera, su asociación con enfermedades endócrinas también es muy rara, siendo poco clara a la vez. En caso de existir esta asociación, las teorías que pueden explicarlo son las siguientes: 1) En aquellos que presentan primero la Enfermedad de Kawasaki y posteriormente la alteración endócrina: Se menciona podría considerarse un proceso inmunológico; un daño directo de los mediadores inflamatorios sobre ciertas células; o que las citocinas inflamatorias (IL-6), al jugar un papel central en las manifestaciones de la EK, disminuyan el radio T3/T4 y la concentración sérica de T3, hablando específicamente de tiroides. 2) En aquellos que primero presentan la endocrinopatía, no se habla de la relación con la enfermedad de Kawasaki, y en los dos casos que nosotros presentamos, transcurrieron más de 2 años para que presentaran sintomatología relacionada a ésta última, por lo que podríamos considerarlo algo incidental.

En definitiva, debemos continuar la observación detallada de este tipo de pacientes así como la investigación sobre la relación de la Enfermedad de Kawasaki con cualquier tipo de alteración endocrinológica, con el fin posteriormente, considerar llevar a cabo medidas preventivas en los pacientes, que les ayuden a mejorar su calidad de vida.

---

## 11. Bibliografía

1. Kim KY. Recent Advances in Kawasaki Disease. *Yonsei Medical Journal* 2016; 57:15-21
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; American Academy of Pediatrics. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease. *Circulation*. 2004; 110: 2747-2771.
3. Kim DO. Kawasaki disease. *Yonsei Medical Journal* 2006; 47:759-772.
4. Laupland KB, Dele Davies H. Epidemiology, Etiology, and Management of Kawasaki Disease: State of the art. *Pediatr Cardiol* 1999; 20:177-83.
5. American Heart Association. AHA Scientific Statement: Diagnostic Guidelines for Kawasaki Disease. *Circulation* 2001; 103: 335-6.
6. McCrindle BW. Kawasaki: a childhood disease with important consequences into adulthood. *Circulation* 2009; 120: 6-8
7. Nobuki M. Descriptive Epidemiology of Kawasaki Disease in Japan, 2011-2012: From the Results of the 22<sup>nd</sup> Nationwide Survey. *J Epidemiol* 2015; 25: 239-45
8. Uehara R. Epidemiology of Kawasaki Disease in Asia, Europe, and the United States. *J Epidemiol* 2012; 22: 79-85
9. Burns JC, Glode MP. Kawasaki Syndrome. *Lancet* 2004; 364: 533-44.
10. Sotelo N, González LA. Kawasaki disease: A rare pediatric pathology in Mexico. Twenty cases report from the Hospital Infantil del Estado de Sonora. *Arch Cardiol Mex* 2007; 77:299-307
11. Yanagawa H, Yashiro M, Nakamura Y, Kawasaki T. Incidence Survey of Kawasaki Disease in 1997 and 1998 in Japan. *Pediatrics* 2001; 107: 1-4
12. Freeman A, Shulman S. Kawasaki Disease: summary of the American Heart Association Guidelines. *Am Fam Physician* 2006; 74:1141-1150.

- 
13. Coria LJ, Cervantes PV, Urtiz JF, Reyes LA, Coria GJA. Características clínicas de niños con Kawasaki atípico en un hospital de alta especialización. *Rev Mex Pediatr* 2007; 74: 9-15.
  14. Rodríguez HR, Carbajal RL, Reynes MJ, Barrios RF, Zarco JR. Abordaje diagnóstico y terapéutico de la enfermedad de Kawasaki. *Acta Pediatr Mex* 2006; 27: 36-49.
  15. Oki I, Tanihara S, Ojima T, Nakamura Y, Yanagawa H. A multicenter collaborative study on the risk factors of cardiac sequelae due to Kawasaki disease: a one-year follow-up study. *Acta Paediatrica* 2000; 89:1435-1438.
  16. Tabarki B, Mahdhaoui A, Habib S, Moncef Y, Ahmed S. Kawasaki Disease with predominant Central Nervous System involvement. *Pediatr Neurol* 2001;25:239-241.
  17. Tizard E.J. Complications of Kawasaki Disease. *Current Paediatrics* 2005; 15: 62-68.
  18. Watanabe T, Iwabuchi H, Tokinari A. Rhabdomyolysis in a patient with KD. *Eur J Paediatr* 2003;162:891-892
  19. Zvulunov A, Greenberg D, Cagnano E, Einhorn M. Development of psoriatic lesions during acute and convalescent phases of Kawasaki disease *J. Paediatr. Child Health* 2003;39: 229-231.
  20. Kang JH. Early Detection of Kawasaki Disease in Infants. *Korean Circ J.* 2015; 45(6):510-515
  21. Chahal N. Rate, associated factors and outcomes of recurrence of Kawasaki disease in Ontario, Canada. *Pediatr Int.* 2012; 54: 383-387
  22. Mavrogeni S, Papadopoulos G, Karanasios E, Cokkinos D.V. How to image Kawasaki disease: A validation of different imaging techniques. *Int J Cardiol.* 2008; 124: 27-31.
  23. Witt MT, Minich LL, Bohnsack JF, Young PC. Kawasaki disease: more patients are being diagnosed who do not meet American Heart Association criteria. *Pediatrics.* 1999; 104: 1-5.
  24. Joffe A, Kabani A, Jadavji T. Atypical and complicated Kawasaki disease in infants. Do we need criteria? *West J Med.* 1995;162:322-327.

- 
25. de Zorzi A, Colan SD, Gauvreau K, Baker AL, Sundel RP, Newburger JW. Coronary artery dimensions may be misclassified as normal in Kawasaki disease. *J Pediatr*. 1998;133:254-258.
  26. Bhowmick SK. Insulin-dependent Diabetes Mellitus in 2 Male African American Children After Kawasaki Disease. *Pediatrics* 2002; 110(2 Pt 1): e27
  27. Miura M. Macrophage infiltration of pancreatic acini and islets in acute Kawasaki Disease. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 1106-1108
  28. Mori J. Syndrome of inappropriate anti-diuretic hormone in Kawasaki disease. *Pediatr. Int* 2011; 53,354-357.
  29. Laxer RM, Petty RE. Hyponatremia in Kawasaki disease. *Pediatrics* 1982; 70: 655
  30. Arnold MM. Comments on some clinical implications of the release of adrenocorticotropin and vasopressin by interleukin-6 and other cytokines. *J Clin. Endocrinol. Metab.* 1994;79: 934-9
  31. Suzuki H. Water retention in the acute phase of Kawasaki disease: Relationship between oedema and development of coronary arterial lesions. *Eur. J. Pediatr.* 2003;162: 856-9
  32. Terai M. Prognostic impact of vascular leakage in acute Kawasaki disease. *Circulation* 2003;108:325-30
  33. Suthar R. Pattern of subcutaneous fat during follow-up of a cohort of North Indian children with Kawasaki disease: a preliminary study. *Int J Rheum Dis* 2014;17:304-312.
  34. Chen Yan-Li. Prediction of the risk of coronary arterial lesions in Kawasaki disease by serum 25-hydroxyvitamin D3. *Eur J Pediatr* 2014,173:1467-1471.
  35. Hashimoto H. The Relationship between serum levels of Interleukin-6 and thyroid hormone during the follow-up study in children with Nonthyroidal Illness: marked inverse correlation in Kawasaki and Infectious Disease. *Endocrine Journal* 1996; 43: 31-38.

---

36. Hazeki D. Kawasaki syndrome and 21-hydroxylase deficiency. *Pediatr. Int* 2008,50,119-120.