

## Enfermedad de Kawasaki. Aspectos de laboratorio

Miguel Amilachwari, Gloria Rueda, Sonia Kovalsky, Vincenzo Barra, Lorgia Orta, Saúl Pérez

Hospital de Niños J M de los Ríos, Caracas.

### RESUMEN

*Las alteraciones de laboratorio en la enfermedad de Kawasaki son generalmente no específicas, o aparecen tarde para ser diagnósticas. Es también imperativo establecer evidencia negativa de otras causas conocidas de enfermedad febril aguda, basado en la historia clínica, hallazgos al examen físico, incluyendo hematología, conteo de plaquetas, velocidad de eritrosedimentación, proteína C-reactiva, título de ASO, examen de orina y tinción de Gram; otras pruebas pueden ser útiles en casos seleccionados.*

**Palabras clave:** *Enfermedad Kawasaki. Laboratorio.*

### SUMMARY

*Laboratory abnormalities in Kawasaki disease are generally nonspecific, or appear to late to be diagnostic. It is also imperative to establish negative evidence for other known causes of acute febrile illness, based on history, physical findings, including hematology, platelet count, erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, ASO titer, urinalysis and Gram stains; other tests may be helpful in selected cases.*

**Key words:** *Kawasaki disease. Laboratory data.*

Las alteraciones de laboratorio en la enfermedad de Kawasaki (EK) son por lo general inespecíficas, careciendo de una condición de certeza, más bien, suelen tener utilidad durante las fases avanzadas del proceso su aparición muchas veces es tardía para tener valor diagnóstico (1,2).

La mayoría de los datos de laboratorio están presentes de manera constante y son significativos a

lo largo de la enfermedad. Su realización de rutina permite descartar aquellas causas conocidas de fiebre aguda, y obtener así un adecuado diagnóstico diferencial (3).

Los estudios de rutina en aquellos casos de EK incluyen entre otros: hematología completa, conteo plaquetario, velocidad de sedimentación globular, títulos de antistreptolisina (ASTO), proteína C-reactiva, pruebas de anticuerpos antistreptocócicos, extensión de Gram, diversos cultivos (hemocultivo, coprocultivo etc.) examen de orina simple, isoenzimas GPK-MB. La indicación de todas estas pruebas estará supeditada al examen físico, previa historia clínica exhaustiva, así como aquellas consideraciones epidemiológicas del sitio (4).

Se plantean otros exámenes de laboratorio que pueden ser de utilidad en casos aislados, como los títulos para virus de Epstein-Barr, títulos de IgM sarampión, títulos para rickettsias, leptospira, diversos cultivos para virus, examen de lámpara de hendidura, funcionalismo hepático, perfil reumatoideo (factor reumatoide), punción lumbar con respectivo citoquímico, Gram y cultivo, concentraciones de mercurio en sangre y orina.

La velocidad de sedimentación globular (VSG) y el conteo de plaquetas pueden ser efectuados con intervalos de 3 a 4 días hasta el día 21 de la enfermedad, luego se pueden realizar con una frecuencia de una vez por semana, hasta que ambos valores se normalicen, lo cual ocurre entre 6 a 8 semanas luego de concluido el cuadro febril. Los estudios iniciales podrán ser repetidos a los seis y doce meses de concluidas las anomalías paraclínicas (5-7).

La salicilemia se puede obtener a las 48 horas de

haber iniciado el tratamiento con aspirina (ASA); suelen repetirse varias veces por semana, modificándose la dosis si fuera necesario.

El recuento de leucocitos está siempre elevado (mayor de  $15\ 000/\text{mm}^3$ ) en el estadio febril agudo, observándose además una desviación a la izquierda en el hemograma diferencial (8). La leucocitosis persiste por lo general de 7 a 21 días (9).

La VSG está siempre elevada en la EK, ésta se puede obtener de entrada y repetirse cada 3 a 4 días hasta el día 21 de la enfermedad, luego semanalmente hasta que se recobren valores dentro del rango normal (6,7,9). De acuerdo con Chabali y col. (6) e Ichida y col. (10), una marcada elevación (mayor  $100\ \text{mm}/\text{hora}$ ) o una persistente elevación resulta de una angitis activa, siendo predictiva de afectación de las coronarias. La VSG permanece uniformemente incrementada (mayor  $20\ \text{mm}/\text{hora}$ ), durante el estadio febril agudo, en abierta desproporción con los datos clínicos, luego desciende gradualmente, hasta alcanzar los valores normales, de 6 a 10 semanas después de la disminución febril (9).

El recuento plaquetario está generalmente aumentado, constituyendo la prueba más significativa de laboratorio. La trombocitosis se encuentra de manera universal en los pacientes con EK.

Una prueba inicial se puede obtener de rutina y luego repetir el examen cada tres a cuatro días hasta el día 21, posteriormente de manera semanal, hasta lograr finalmente un recuento normal (6,7,9).

Las plaquetas usualmente presentan cifras normales durante la fase febril aguda, ocurre la trombocitosis entre los días 10 y 14 del proceso, con un pico máximo de  $600\ 000$  a  $2\ 000\ 000/\text{mm}^3$  entre los días 15 y 25, regresan a valores normales para el día 30 (9).

La aparición de trombocitosis coincide con el período de mayor riesgo de trombosis coronaria y muerte por infarto miocárdico masivo (9).

El recuento plaquetario ha sido señalado como factor de pronóstico, en particular de anomalías coronarias; Ichida y col. (10) consideran que trombocitosis igual o superiores a  $1\ 000\ 000/\mu\text{l}$  ( $1\ 000 \times 10^9/\text{litro}$ ) han sido asociadas, de forma estadísticamente significativas, con la presencia de aneurismas coronarios, en contraposición con aquellos pacientes con recuentos bajos de plaquetas.

Aproximadamente 1-2% de los casos con EK manifiestan una trombocitopenia temprana, preámbulo de una futura trombocitosis; tales pacientes

suelen presentar un curso clínico generalmente grave (11,12).

En la gran mayoría de estos pacientes, la trombocitosis es originada por vía de la coagulación, mediada por el consumo de plaquetas, de incidencia realmente rara puede describirse una púrpura trombocitopénica idiopática (11). Ha sido reportado el descubrimiento en casos clínicos de una púrpura trombocitopénica idiopática durante la fase convalescente de la EK, precedida de una trombocitosis (13).

Los sujetos afectados por la EK suelen presentar una anemia leve a moderada, sin que se asocie a reticulocitosis (9). Un descenso del hematocrito suele ser común (9).

Una coagulopatía asintomática subclínica dada por la prolongación del tiempo de protrombina (TP) y tiempo parcial de protrombina (PTT) fue detectada en dos de 25 niños de una serie (14). Las anomalías de la pantalla de coagulación re-virtieron con la administración de vitamina K (14).

Pruebas de funcionalismo hepático deben efectuarse al inicio de la EK y repetirse durante los primeros 10 días del proceso. Hasta un 10% de los pacientes durante el estadio febril agudo pueden desarrollar una hepatitis, con un incremento de leve a moderado de la bilirrubina total, además de una elevación moderada de las transaminasas (SGOT y SGPT) (5).

La enzima creatinina fosfoquinasa MB (CPK-MB) se puede determinar en la etapa inicial y repetirse a los 14 días; la repetición de la CPK-MB puede revelar el desarrollo de una enfermedad cardíaca subyacente (7).

Al realizar un examen de orina, un 50 a 70% de los sujetos afectados por la enfermedad, especialmente durante la fase febril aguda, llegan a presentar una piuria estéril; ello puede ser el resultado de una inflamación del meato urinario y no a un compromiso renal (5,7,15). Otros hallazgos urinarios incluyen una leve proteinuria, leucocituria y hematuria microscópica transitoria (9).

Dentro de los aspectos microbiológicos, el diagnóstico de la EK incluye la exclusión de otras enfermedades clínicamente similares, de allí la trascendencia de efectuar diversos estudios bacteriológicos.

No se han llegado a aislar gérmenes patógenos en pacientes con EK, hemocultivos seriados, urocultivos, cultivos de flora oro-faríngea, en líquido

céfalorraquideo y coprocultivos son sistemáticamente solicitados y realizados para descartar un proceso infeccioso bacteriano como responsable de la fiebre. Cultivos de virus y para leptospira pueden ser realizados en algunas ocasiones (5).

Los niveles de complemento sérico, anticuerpos antinucleares, factor reumatoideo y títulos de ASTO, no llegan a constituirse en factores de pronóstico de eventuales complicaciones cardiovasculares (6,16).

Los casos de EK muestran un aumento sustancial de inmunoglobulinas en la fase aguda, así como un descenso de las mismas en la convalecencia, incluso de la IgE (17), pero los niveles de Ig carecen de valor diagnóstico predictivo en la EK, debido a la dispersión del rango de los valores hallados en diferentes series (6,18).

La proteína C reactiva está uniformemente elevada en la fase aguda febril, descendiendo gradualmente hasta situarse en cifras normales, de 6 a 10 semanas de haber desaparecido la fiebre (5).

Un método de pesquisa para identificar aquellos individuos con la EK, de elevado riesgo para desarrollar enfermedad cardíaca coronaria, está basado sobre una triada clínica y de laboratorio, especialmente en la fase temprana, incluye entre otras, la proteína C reactiva, la misma es medida de manera semicuantitativa de 0 a +6, por radioinmunodifusión simple (dichos valores coinciden con el método de aglutinación con látex con láser nefelométrico (LN-látex).

Aquellos niños con valores de proteína C reactiva de +6, de forma invariable desarrollan aneurismas coronarios.

Nakano y col. (19) proceden a establecer una tabla comparativa entre los dos métodos de proteína C reactiva, como lo podemos apreciar en el Cuadro 1.

Cuadro 1

Comparación entre dos métodos utilizados en la determinación de proteína C reactiva.

Radio inmuno-difusión simple	LN látex (mg/dl)
(-)	/ = 0,5
1+	0,5 a 1,8
2+	1,3 a 5,0
3+	4,7 a 7,1
4+	7,0 a 12,1
5+	10,6 a 14,9
6+	/ = 14,3

La punción lumbar deberá efectuarse en todos los casos, para así proceder al análisis del líquido céfalorraquideo, para descartar una etiología bacteriana como responsable de la fiebre. Hasta un 25% de los sujetos con la EK llegan a presentar una meningitis a líquido claro o aséptica.

Entre las características halladas en el líquido céfalorraquideo se incluyen pleocitosis a predominio de linfocitos y leucocitosis (25 100/mm<sup>3</sup>), la proteínorraquia y glucorraquia son normales; los cultivos son siempre negativos (7).

Aunque la artritis constituye una complicación relativamente rara en el curso de la EK, ello obliga muchas veces al examen del líquido sinovial para establecer un diagnóstico; al inicio de la sintomatología artrítica, el análisis del líquido sinovial demuestra la presencia de un líquido con pus grueso con reacción inflamatoria intensa. La leucocitosis sinovial asciende en promedio a 135 000/mm<sup>3</sup>, pero se han presentado numerosos casos con recuentos más elevados de hasta 350 000/mm<sup>3</sup>, hay un promedio franco de polimorfonucleares (20). El líquido sinovial de aquellas artritis de instalación tardía durante la EK presentan una reacción inflamatoria menos intensa, una típica reacción del tipo II con un recuento de leucocitos entre 20 000 a 60 000/mm<sup>3</sup> (promedio 40 000/mm<sup>3</sup>). Los cultivos siempre fueron negativos.

## REFERENCIAS

1. Kawasaki T. Kawasaki disease: mucocutaneous lymph node syndrome or MCLS. *Acta Pathol Jpn* 1982; 32(Supp):63-72.
2. Melish ME, Hicks RM, Larson EJ. Mucocutaneous lymph node syndrome in the United States. *Am J Dis Child* 1976;130:599-607.
3. Black CA, Bocchini JA Jr, Everist J. Mucocutaneous lymph node syndrome in North Louisiana: review of 15 cases. *South Med J* 1983;76:290-295.
4. Shulman ST, Bass JL, Bierman F, et al. Management of Kawasaki syndrome a consensus statement prepared by north american participants of the Third International Kawasaki Disease Symposium, Tokyo, Japan, December 1988. *Pediatric Infect Dis J* 1989;8:663-667.
5. Melish ME. Kawasaki syndrome (the mucocutaneous lymph node syndrome). *Annu Rev Med* 1982;33:569-585.

6. Chabalí R, Haynes RE. Cardiovascular involvement in Kawasaki syndrome. *South Med J* 1983;76:359-366.
7. Hall CB. Exploring clues to Kawasaki disease. *Patient Care* 1980;14:64-85.
8. Yanagihara R, Todd JK. Acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome. *Am J Dis Child* 1980;134:603-614.
9. Melish ME, Hicks RV, Reddy V. Kawasaki syndrome: an update. *Hosp-Prac* 1982;11:99-106.
10. Ichida F, Fatica NS, Engle MA, et al. Coronary artery involvement in Kawasaki syndrome in Manhattan, New York: risk factors and role of aspirin. *Pediatrics* 1987;80: 828-835.
11. Hara T, Mizuno Y, Akeda H, et al. Thrombocytopenia a complication of Kawasaki disease. *Eur J Pediatric* 1988;147:51-53.
12. Shulman ST. Idiopathic thrombocytopenic purpura and Kawasaki disease: a common viral etiology? *Pediatric Infect Dis J* 1988;7:367-368.
13. Lipnieck RN, Luban NLC. Kawasaki disease with thrombocytosis followed by thrombocytopenic purpura in the same patient. *Am J Dis Child* 1989;143:139-140.
14. Vélez Torres R, Callen JP. Acute febrile mucocutaneous lymph node (Kawasaki) syndrome: an analysis of 24 cases. *Int J Dermatol* 1987;26:96-102.
15. Salo E, Pelkonen P, Pettay O. Outbreak of Kawasaki syndrome in Finland. *Acta Pediatric Scand* 1986;75:75-80.
16. Lee LA, Burns J, Glode M, et al. No autoantibodies to nuclear antigens in the Kawasaki syndrome. *N Engl J Med* 1983;308:1034.
17. Lin Cy, Hwang B. Serial immunologic studies in patients with mucocutaneous lymph node syndrome (Kawasaki disease). *Ann Allergy* 1987;59:291-297.
18. Salo E, Kenkomaki R, Pelkonen P, et al. Kawasaki disease: monitoring of circulating immune complexes. *Eur J Pediatr* 1988;147:377-380.
19. Nakano H, Ueda K, Saito A, et al. Scoring method for identifying patients with Kawasaki disease at high risk of coronary artery aneurysms. *Am J Cardiol* 1986;58:739-742.
20. Hicks RV, Melish ME. Kawasaki syndrome. *Pediatric Clin North Am* 1986;33:1151-1175.

## “Cirugía general laparoscópica”

“Como en todas áreas de la medicina, la cuestión de los gastos de la cirugía laparoscópica será cada vez más importante especialmente cuando se la compara con los costes de la cirugía abierta tradicional. La medida solamente de los costes directos puede no reflejar un principal beneficio de las operaciones laparoscópicas —esto es, que ella disminuye los costes indirectos a la sociedad por el regreso más pronto de los pacientes a las fuerzas del trabajo. La cuestión de los instrumentos reusables en comparación con los desechables es importante en la evaluación de los factores de costes de limpieza y esterilización. Los instrumentos desechables parecen aumentar los costes directos de la cirugía laparoscópica, pero no está claro si ellos aumentan la seguridad del paciente como para justificar su uso de rutina. Igualmente, la experiencia inicial con muchas operaciones laparoscópicas sugiere que el tiempo operatorio puede estar grandemente aumentado en comparación con las operaciones convencionales; a un coste de 1 200 dólares por hora por el uso de un quirófano, los costes tales pueden

aumentar tremendamente.

El entrenamiento, el suministro de credenciales y el otorgamiento de privilegios a los cirujanos que hacen operaciones laparoscópicas persisten como aspectos acaloradamente debatidos. El sistema tradicional de educación quirúrgica no estaba preparado para entrenar a miles de cirujanos en las técnicas laparoscópicas en un breve período. Muchos cirujanos están ahora familiarizados con procedimientos laparoscópicos básicos —o sea, colecistectomía, apendicectomía y procedimientos diagnósticos. Puesto que los hospitales tradicionalmente han sido los árbitros finales en la decisión de cuáles cirujanos pueden hacer procedimientos específicos, ellos deben insistir en los criterios mínimos para entrenamiento y entrega de credenciales a sus cirujanos, tales como los criterios sugeridos por la Sociedad de Cirujanos Americanos Endoscopistas Gastrointestinales”

(Soper N, Brunt LM, Kerbl K. *N Eng J Med* 1994;330:409-419).