

# Aneurisma gigante bilateral por enfermedad de Kawasaki: reporte de un caso

## Bilateral giant aneurysm due to Kawasaki disease: Report a case

Dras. Karen Parra<sup>1</sup>, Ana Apóstol<sup>2</sup>, Berenice Figueredo<sup>3</sup>, Jennifer Uzcátegui<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Pediatra UCLA-HUPAZ, Residente de Cardiología Infantil – ASCARDIO 2023. <sup>2</sup>Pediatra UNEFM, Residente de Cardiología Infantil – ASCARDIO 2023. <sup>3</sup>Pediatra UCV, Residente de Cardiología Infantil – ASCARDIO 2023. <sup>4</sup>Cardiólogo Infantil ASCARDIO, Fellow Ecocardiografía congénita, Pediatra UCLA-HUPAZ, 2023.

### RESUMEN

*La enfermedad de Kawasaki es una vasculitis febril sistémica de pequeños y medianos vasos desencadenados por un proceso infeccioso o inflamatorio previo, que ocurre en pacientes entre 6 meses y 4 años, y entre sus complicaciones principales se encuentra la afectación de las arterias coronarias. En este artículo se describe un caso de un lactante de 4 meses quien presentó enfermedad de Kawasaki incompleta (EKi) asociado a IgG positivo para SARS CoV-2, complicado con aneurisma gigante bilateral, quien recibió tratamiento*

*con inmunoglobulina en dos oportunidades, además de metilprednisolona y anticoagulación con warfarina y aspirina, a quien se le realizó evaluaciones ecocardiografías periódicas que permitieron evaluar el curso clínico de la enfermedad en vista de presentación atípica y severa.*

**Palabras clave:** Aneurisma gigante, Kawasaki, SARS-CoV-2.

### SUMMARY

*Kawasaki disease is a systemic febrile vasculitis of small and medium vessels triggered by a previous infectious or inflammatory process, which occurs in patients between 6 months and 4 years, and its main complications is the involvement of the coronary arteries. This article describes a case of a 4-month-old infant who presented with incomplete Kawasaki disease (EKi) associated with IgG positive for SARS CoV-2, complicated by bilateral giant aneurysm, who received treatment with immunoglobulin twice, in addition to methylprednisolone and anticoagulation with warfarin and aspirin, periodic echocardiographic evaluations were performed to evaluate the clinical course of the disease in view of atypical and severe presentation.*

**Key words:** Giant aneurysm, Kawasaki, SARS-CoV-2.

### CORRESPONDENCIA:

Dra. Karen Gabriela Parra Gil  
Dirección: Prolongación de la carrera 17 con calle 12, Barrio La Feria. ASCARDIO.  
Tel: karenparragil@gmail.com  
E-mail: +58 0414-511-1562

### DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS DE LOS AUTORES:

Sin conflicto de interés.

### AGRADECIMIENTO:

No aplica.

**Recibido en:** Agosto, 06 de 2023

**Aceptado en:** Agosto, 08 de 2023

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Kawasaki es una vasculitis febril sistémica de pequeños y medianos vasos desencadenados por un proceso infeccioso o inflamatorio previo, sin embargo, su origen es desconocido. Se relaciona con agentes infecciosos capaces de producir una reacción inmunológica excesiva sobre individuos genéticamente predispuestos<sup>(2)</sup>, entre los desencadenantes se han reportado infecciones respiratorias de vía superior y vías digestivas de etiología viral, entre ellos el virus SARS-CoV-2. Esta patología se presenta usualmente en pacientes pediátricos de 6 meses a 4 años, con una incidencia es de 175 por cada 100 000 pacientes menores de 5 años<sup>(1-12)</sup>. Entre sus complicaciones principales se encuentra la afectación de las arterias coronarias.

El primer caso reportado fue en 1961 en el Hospital Cruz Roja de Tokio, por el Dr. Tomisaku Kawasaki, quien describió un síndrome febril, con aparición de rash, adenopatía cervical única y cambios en una sola entidad<sup>(3)</sup>, posteriormente se reportaron 50 casos similares, planteando un síndrome febril oculo-oro-cutáneo-acrodescamativo con o sin linfadenitis cervical no supurativa. A partir de estos signos clínicos se plantearon los criterios diagnósticos según AHA y Ministerio de Japón; como criterio mayor toman en cuenta la Fiebre mayor de 5 días, entre los criterios menores se encuentra la erupción cutánea, adenopatía cervical >1,5 cm, conjuntivitis aséptica, lesiones de la mucosa oral, cambios en extremidades con eritema en palmas y plantas y posteriormente descamación. Para considerar una Enfermedad de Kawasaki completa se toma en cuenta la fiebre y 4 criterios menores; se considera incompleta cuando hay menos de 4 criterios.

En relación con los paraclínicos se evidencia aumento de los reactantes de fase aguda, con trombocitosis importante, aumento de velocidad de sedimentación globular y Proteína C reactiva, con leucocitosis y disminución de la hemoglobina. Como complicación frecuente se encuentra la dilatación o aneurisma de las arterias coronarias, la cual fue reportada por primera vez en 1970 por

el Dr. Noboru Tanaka, quien evidenció aneurismas y trombosis coronaria en autopsias de niños con esta enfermedad. Posteriormente la AHA, propone clasificar estas lesiones con base en Zscore para las medidas del paciente, siendo normal <2, dilatación entre 2 y 2,5, aneurisma pequeño entre 2,5 y 5, aneurisma mediano de 5 a 10 o dimensión absoluta de 8mm, y aneurisma gigante o grande  $\geq 10$  o dimensión absoluta  $\geq 8$  mm<sup>(3,9,11)</sup>.

Continuando con el tratamiento, el paciente debe recibir inmunoglobulina endovenosa en los primeros 10 días de enfermedad actual, tomando en cuenta el inicio de la fiebre, además está indicado el uso de ácido acetilsalicílico a dosis antiinflamatorias de 50-80 mg/kg/día mientras el paciente persista febril, posterior a 72 horas de desaparecer la fiebre se disminuye la dosis a 5 mg/kg/día la cual debe recibir al menos por 8 semanas continuas. En caso de resistencia o no respuesta al tratamiento antes descrito, se recomienda el uso de esteroides como metilprednisolona, así como también terapias biológicas como Infliximab o Anakinra<sup>(1,2,5)</sup>.

La EK es la causa más frecuente de enfermedad cardíaca adquirida en niños de países desarrollados, que se relaciona con cardiopatía isquémica en la edad adulta<sup>(2)</sup>.

## CASO CLÍNICO

Se trata de un Lactante masculino de 4 meses quien presentó fiebre de difícil manejo concomitante irritabilidad y eritema, acude a pediatra quien solicita paraclínicos, plantea infección del tracto urinario por lo que es ingresado en el Hospital pediátrico de la localidad, cumplen tratamiento antibiótico endovenoso, con evolución tórpida del paciente, por lo que se solicitan nuevamente paraclínicos, evidenciando reactantes de fase aguda elevados y serología positiva para SARS-CoV-2. Fue referido a cardiólogo infantil, realizan ecocardiograma evidenciando ectasia de coronaria izquierda, en vista de persistir la fiebre, el decaimiento e irritabilidad repiten ecocardiograma donde evidencian aneurisma gigante bilateral planteando Enfermedad de Kawasaki incompleto en el contexto de Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico (SIMP)

posCOVID, con indicación de Inmunoglobulina endovenosa, la cual se cumple a una dosis de 2 g/kg/día.

Posterior a 48 horas el paciente persiste febril, decaído, irritable, sin mejoría clínica, realizan control ecocardiográfico evidenciando aumento de diámetros y Zscore, por lo que se plantea Kawasaki refractario, con indicación nuevamente de inmunoglobulina a dosis similar, en conjunto con dosis de metilprednisolona y enoxaparina como anticoagulante, aunado al tratamiento aspirina a dosis antiinflamatoria. Es egresado posterior a 26 días de hospitalización, con tratamiento antitrombótico ambulatorio a base de warfarina y aspirina. Se mantiene en control cardiológico y ecocardiográfico, evidenciándose persistencia de aneurisma coronario bilateral, con variación de diámetros y Zscore, asociándose insuficiencia aortica mínima, se mantiene en evaluaciones mensuales, realizando controles de INR periódico para evaluar anticoagulación efectiva, además de solicitud de paraclínicos complementarios.

Actualmente el paciente tiene 15 meses, en su último control trae resultados de AngioTC que reporta múltiples aneurismas en rosario de coronaria derecha, aneurisma gigante sacular de coronaria derecha, aneurisma grande de descendente anterior, realizan ecocardiograma control evidenciando hallazgos similares; reconsiderando el riesgo de sangrado vs el beneficio de anticoagulación en el grupo etario, se discute caso con el servicio de hematología sugiriendo mantener antiagregación con vigilancia estrecha de Zscore coronario, llevando el caso a discusión clínico-quirúrgica por el elevado riesgo cardiovascular.

En vista de la evolución atípica, en una edad y presentación poco frecuente, con complicaciones severas de difícil manejo, siendo refractario al tratamiento con inmunoglobulina, quien ameritó anticoagulación con aspirina y warfarina, se presenta este caso para fines científicos y académicos. (Figura 1).



Figura 1. Ecocardiograma transtorácico con medición de arterias coronarias.

## DISCUSIÓN

La enfermedad de Kawasaki es una entidad multisistémica, febril, inflamatoria, autolimitada

que afecta a niños entre 6 meses y 5 años de edad, que afecta a vasos de pequeño y mediano calibre a cualquier nivel, con preferencia por las arterias coronarias. Esta patología es desencadenada por infecciones previas usualmente de vía respiratoria

superior, con mayor frecuencia de etiología viral por lo que se postula que el agente ingresa por vía respiratoria y penetra a través del epitelio bronquial, donde es captado por los macrófagos tisulares, favoreciendo el inicio de la respuesta inmune innata. Este agente desencadena una producción de proteínas viral por parte del epitelio bronquial que se engloban dentro de cuerpos de inclusión citoplasmática, que no son reconocidos por el sistema inmune, por lo que pueden estar en forma persistente. Las toxinas de bacterias actúan como «superantígenos», estimulando intensamente la cadena lateral V del receptor de la célula T<sup>(1,5)</sup>.

En la fase inicial, los vasos afectados presentan edema de las células del músculo liso (endotelial y subendotelial mientras la lámina elástica interna permanece intacta); siete a nueve días del inicio de los síntomas, se observa proliferación de neutrófilos, linfocitos, destrucción de la lámina elástica interna y proliferación fibroelástica. Semanas a meses después la inflamación activa se sustituye por fibrosis y formación de cicatrices; cuando ocurre remodelación arterial y revascularización se produce estenosis progresiva. Para explicar la formación de aneurismas, se plantea el paso del agente desde el espacio intravascular al extravascular en el interior de un monocito o macrófago, dando inicio a un

fenómeno inflamatorio con agregación plaquetaria y liberación de metaloproteinasas de matriz que alteran la lámina elástica interna y externa, fenómeno que ocasiona la desestructuración de la pared vascular y la formación posterior del aneurisma<sup>(5)</sup>.

Continuando con sus manifestaciones clínicas se distinguen tres fases: la fase aguda, con una duración de hasta dos semanas, caracterizada por fiebre alta, inyección conjuntival, exantema, enantema, edema en extremidades, adenopatías, o meningitis aséptica; luego la fase subaguda y permanece hasta el día 30, hay resolución del cuadro febril, persiste irritabilidad, inyección conjuntival, descamación de los dedos, trombocitosis, arteritis coronaria o riesgo de muerte súbita. Finalmente, la fase de convalecencia está presente hasta la semana 8 del inicio de los síntomas, se caracteriza por la resolución de todos los síntomas y dura hasta la normalización de la VSG<sup>(1,5)</sup> (Figura 2).

Los aneurismas pueden ser fusiformes o saculares y se resuelven luego de un periodo de 5 a 18 meses. Luego de 10 a 20 años, el 39 % de los pacientes con aneurismas resueltos desarrolla infarto agudo de miocardio. Según la American Heart Association, estas lesiones se clasifican en dilatación si presenta Zscore para su edad, peso

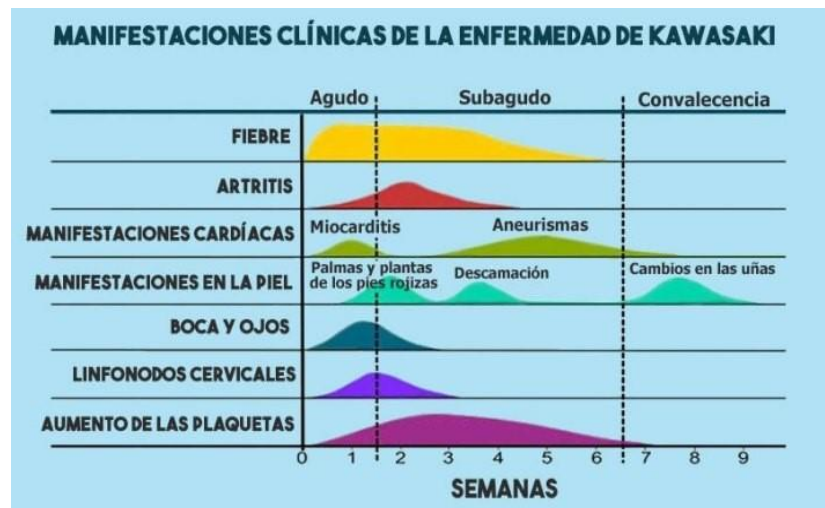


Figura 2. Manifestaciones clínicas.



y talla entre 2 y 2,5, aneurisma pequeño entre 2,5 y 5, aneurisma mediano de 5 a 10 o dimensión absoluta de 8 mm, y aneurisma gigante o grande  $\geq 10$  o dimensión absoluta  $\geq 8$  mm<sup>(5,6)</sup>.

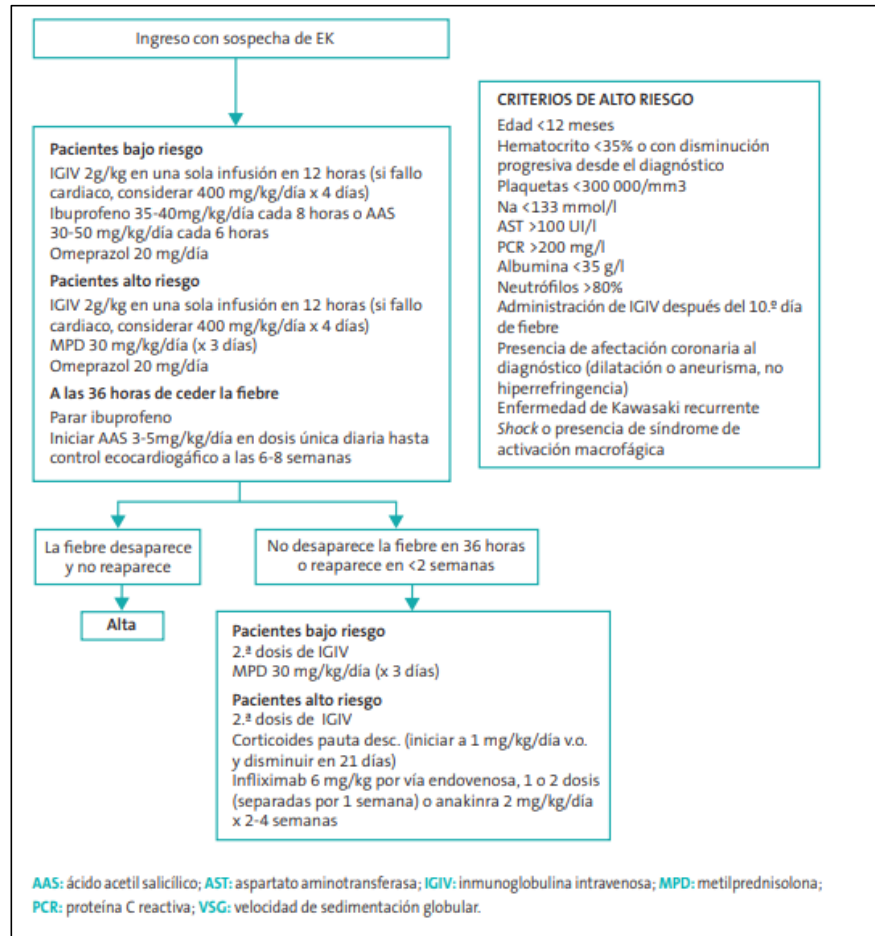
Para el tratamiento de esta patología está indicado la inmunoglobulina IV (2 g/kg/día) en conjunto con ácido acetil-salicílico (EE.UU: 80-100 mg/kg/día en Estados Unidos y Asia: 30-50 mg/kg/día), para lograr un efecto antiinflamatorio que regule la producción de citoquinas, supresión de síntesis de anticuerpos y neutralización de superantígenos bacterianos para reducir el riesgo de enfermedad coronaria en los primeros 10 días (inicio de la fiebre). Hasta el 15 % de los pacientes no responde clínicamente a la administración de inmunoglobulina G IV; se manifiestan con persistencia de fiebre y signos de inflamación luego de 24 a 48 horas de la infusión. Son los pacientes de este grupo quienes tienen mayor riesgo de desarrollar enfermedad coronaria. El uso temprano de inmunoglobulina sola o asociada a Aspirina, ha logrado prevenir la formación de aneurismas coronarios hasta en un 90 %, sin embargo el 8 %-10 % del total de los pacientes, presentan aneurismas a pesar del tratamiento temprano y hasta un 25 % sin tratamiento adecuado<sup>(5,10,11)</sup>. En la Figura 4 se muestra un algoritmo para el manejo de los pacientes con EK, en base al riesgo que presenten.

En caso de aneurisma coronario gigante, se indica anticoagulación con warfarina y antiagregación plaquetaria con ácido acetil-salicílico (3-5 mg/kg/día) para disminuir la incidencia de secuelas cardiovasculares complejas en 20 años, sin embargo, estos fármacos ameritan un control continuo de los tiempos de coagulación para conocer si su dosis está siendo útil para el fin de evitar eventos trombóticos, por lo que se esperan nuevos estudios con anticoagulantes orales. En pacientes hospitalizados, puede usarse heparina fraccionada o heparina de bajo peso molecular (dosis basada en niveles de anti Xa en según edad, que varía desde 2-1,1 mg/kg SC cada 12 horas). En pacientes con resistencia a la inmunoglobulina, la opción clásica era la administración de pulsos de esteroides (prednisolona: 2 mg/kg/día IV cada 8 horas o metilprednisolona: 0,5 a 1,7 mg/kg/día IV

cada 12 horas), pero aún no se esclarece el papel de los corticoides en esta enfermedad (Clase Ib - grado B). Asimismo, en pacientes resistentes a la inmunoglobulina se han descrito tratamientos exitosos con Infliximab, un anticuerpo monoclonal que suprime la inflamación al bloquear el factor de necrosis tumoral alfa (dosis de 5 mg/kg IV en las semanas 0 - 2 - 6 y luego cada 8 semanas). En caso de no disponer de los mismos o que haya poca respuesta, existen otras estrategias como la ciclofosfamida (15 mg/kg/dl o 0,6 g/m<sup>2</sup> SC por 3 a 6 meses), la ciclosporina A (3-5 mg/kg/día IV hasta 5-8 mg/kg/día, manteniendo un rango terapéutico entre 60-200 ng/mL durante 10 a 14 días en promedio) y el metotrexate (10 mg/m<sup>2</sup> en 2 dosis, VO y una vez por semana durante aproximadamente 3 semanas) son clase III, grado C<sup>(5,6)</sup>. En caso de aneurismas gigantes en fase aguda o subaguda se puede adicionar un tratamiento con inhibidor del receptor de la glicoproteína plaquetaria IIb/IIIa, que disminuye el diámetro de los aneurismas a largo plazo, como el Abciximab (bolo 0,25 mg/kg y mantenimiento 0,125 mg/kg/min por 12 h)<sup>(5,7,9)</sup>.

Para el seguimiento ecocardiográfico es necesario medir el Zscore de las arterias coronarias, tomando en cuenta los parámetros antes mencionados, además del «Z score» del diámetro de la raíz aórtica es útil ya que hay evidencia del compromiso de esta zona; se debe buscar derrame pericárdico asociado a vasculitis y miocarditis por enfermedad de Kawasaki al igual que insuficiencia valvular mitral o aórtica. Los estudios imagenológicos como el eco transesofágico y la tomografía computarizada (TC) aportan información valiosa para el diagnóstico inicial de las alteraciones coronarias (dilataciones, aneurismas, estenosis o trombosis coronaria), la determinación de la función ventricular izquierda y el seguimiento de las lesiones en el tiempo<sup>(5,7,9,11)</sup> (Figura 3).

En un estudio publicado por la JAHA (2016), titulado Aneurisma de arteria coronaria (AAC) en enfermedad de Kawasaki (EK): factores de riesgo para enfermedad progresiva y eventos cardíacos adversos en la población de Estados Unidos, en la cual estudiaron 2 860 pacientes con EK, de los cuales 500 (17 %) tenían AAC, 90 de ellos con



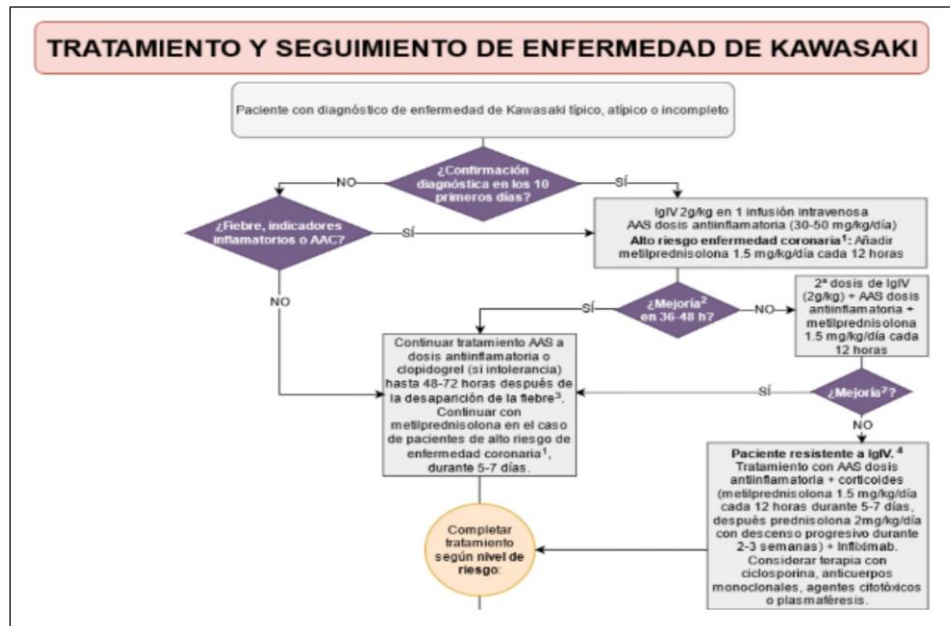
**Figura 3.** Esquema de tratamiento para la EK (5). Fuente: Enfermedad de Kawasaki. Sánchez-Manubens J. 2020.

Zscore >10. La mayoría (91 %) recibió IgIV dentro de los 10 días posteriores a la enfermedad, el 32 % recibió >1 IgIV y el 27 % recibió medicamentos antiinflamatorios adyuvantes. La regresión de AAC ocurrió en el 75 %. Reportan que a mayor Zscore hubo menor regresión del aneurisma coronario, además de la asociación de aparición más temprana y la presencia de aneurisma bilateral (Figura 4).

Por otra parte, encontraron eventos cardiacos adversos mayores en 24 pacientes (5 %), entre ellos se reportaron 3 fallecimientos, 6 ameritaron revascularización quirúrgica y 2 percutánea. Entre los factores de riesgo relacionados encontraron un Zscore más alto en el momento del diagnóstico

y la falta de tratamiento con IgIV. Concluyeron que la regresión de AAC ocurrió en el 75 % de los pacientes y que el Zscore más elevado al momento del diagnóstico fue altamente predictiva de los resultados, que pueden mejorarse con el tratamiento temprano con IgIV y las terapias complementarias (7,8).

En relación con el seguimiento paraclínico con VSG, dos a tres semanas después y luego a las seis a ocho semanas. En estudios recientes se busca determinar el uso de biomarcadores para diagnóstico y pronóstico de falla cardíaca y lesión coronaria en aquellos pacientes con resistencia a la inmunoglobulina, como el péptido natriurético



**Figura 4.** Esquema de tratamiento para la EK <sup>(5)</sup>. Fuente: Protocolo de manejo y atención a la enfermedad de Kawasaki. Benot-López S, Aguilera-Cobos L, Molina-Linde JM. Madrid 2021.

cerebral y el péptido natriurético cerebral n-terminal, y hasta ahora se han visto resultados favorables.

Continuando con las complicaciones, los pacientes con aneurismas coronarios gigantes (> 8 mm de diámetro Z score) pueden desarrollar trombosis coronaria, estenosis o infarto de miocardio. El 73 % de los infartos ocurre durante el primer año de inicio de la enfermedad. Un tercio de los casos puede cursar en forma asintomática y manifestarse por la aparición de nuevas ondas Q anormalmente profundas u ondas QS en el electrocardiograma o por una perfusión miocárdica anormal con talio. En los niños pequeños, los síntomas de infarto agudo incluyen llanto, vómito, disnea, colapso cardiovascular y choque; en adolescentes la isquemia miocárdica puede presentarse como dolor torácico. Hay casos documentados han ocurrido durante el sueño o en reposo <sup>(8-10)</sup>.

En el contexto del paciente, se presentó en una edad menos frecuente, oligosintomático, con fiebre persistente, eritema e irritabilidad, englobándolo

en un síndrome de Kawasaki incompleto, desencadenado por el virus SARS-CoV-2, el cual desencadena una respuesta inflamatoria multisistémica importante, generando además un efecto protrombótico en estos pacientes. Por tanto, fue necesario la administración de dos dosis de inmunoglobulina humana, en vista de ser refractario a la primera dosis, ameritando además pulsos de esteroides y tratamiento anticoagulante con aspirina y warfarina. Cabe destacar que durante las evoluciones se omitió el tratamiento con aspirina en vista de presentar epistaxis, sin embargo, se mantuvo el tratamiento con warfarina para evitar eventos trombótico.

Como se comentó anteriormente, la presencia de aneurismas gigantes predispone al desarrollo de cardiopatía isquémica, la cual puede iniciar durante la infancia o la vida adulta. Es importante poder lograr el diagnóstico precoz y cumplir el tratamiento indicado según las condiciones del paciente, en el momento oportuno, esperando se pueda lograr regresión de las lesiones coronarias y así evitar

complicaciones cardiovascular a corto, mediano y largo plazo, evitando el compromiso cardíaco severo y/o mortalidad por esta patología.

## REFERENCIAS

1. Barrios A, Centeno F, Rojo H, Fernández E, Sánchez J, Pérez J. Consenso nacional sobre diagnóstico, tratamiento y seguimiento cardiológico de la enfermedad de Kawasaki. *An Pediat*. 2018;89:188.e1-188.e22.
2. Benot S, Aguilera L, Molina J. Protocolo de manejo y atención a la enfermedad de Kawasaki. Sevilla: AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; Madrid: Ministerio de Sanidad. 2021:15-27.
3. Mainichi JP. Dr. Tomisaku Kawasaki y breve historia de la enfermedad de Kawasaki. *Asenkawa.org*. 2020.
4. Zhu F, Ang J. 2021 Update on the Clinical Management and Diagnosis of Kawasaki Disease. *Current Infectious Disease Reports*. 2021;23:3.
5. Sánchez J. Enfermedad de Kawasaki. Protocolos diagnósticos y terapéuticos en pediatría. 2020;2:213-224.
6. Márquez E, Santos S, Lorente J, Miguez C. Protocolo de actuación en Enfermedad de Kawasaki. *HGUAM*. 2016:2-9.
7. Friedman K, Gauvreau K, Hamaoka A, Tang A, Berry E, Tremoulet A, et al. Coronary Artery Aneurysms in Kawasaki Disease: Risk Factors for Progressive Disease and Adverse Cardiac Events in the US Population. *J Am Heart Assoc*. 2016;5:e003289.
8. Matiz S, Ariza C, Salinas C, Huertas M, Sanguino, R. PRESENTACIÓN DE CASOS: Enfermedad de Kawasaki. *Rev Colomb Cardiol*. 2017;24:307.e1-307.e6.
9. McCrindle B, Rowley A, Newburger A, Burns J, Bolger A, Gewitz M, et al. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135:e927–e999.
10. Mejia A, Sandi O, Salazar C. Actualización en enfermedad Kawasaki en población. *Rev Méd Sinergia*. 2020;5:1-11.
11. Cortes N, De la Maza F, Díaz J, Dominguez A, Bruna S, Velásquez A. Actualización en enfermedad de Kawasaki: diagnóstico, estudio y tratamiento. *Rev Pediatr Electr*. 2020;17:1-7.
12. Duignan S, Doyle S, McMahon C. Refractory Kawasaki disease: Diagnostic and management challenges. *Pediatr Health Med Therap*. 2019;10:131-139.