

Síndrome de tormenta de citocinas y síndrome de choque por enfermedad de Kawasaki: reporte de un caso

Kawasaki disease cytokine release syndrome and Kawasaki disease shock syndrome: A case report

Raúl Alberto Montero-Vázquez

Pediatra y Alergólogo e Inmunólogo
Pediatria, Médico adscrito al servicio de
Pediatria, Departamento de Pediatria,
Hospital General de Acapulco El Quemado,
Guerrero, México.

Correspondencia

Raúl Alberto Montero Vázquez
raulmvm@gmail.com

Recibido: 26-06-2022

Aceptado: 15-12-2022

DOI: 10.29262/ram.v69i3.1152

ORCID

Raúl Alberto Montero Vázquez
0000-0002-6842-7209

Resumen

Introducción: La enfermedad de Kawasaki es una vasculitis de pequeños y medianos vasos, con elevada prevalencia en todo el mundo. Además de los aneurismas coronarios, esta vasculitis puede generar diversas complicaciones sistémicas, como el síndrome de choque por enfermedad de Kawasaki y el síndrome de tormenta de citocinas por enfermedad de Kawasaki.

Reporte de caso: Paciente masculino de 12 años de edad, que inició su padecimiento con pirosis, fiebre súbita de 40 °C e ictericia, por lo que se le prescribió tratamiento con antipiréticos y subsalicilato de bismuto, sin reacción satisfactoria. Se agregó vómito de contenido gastroalimentario en tres ocasiones y dermatosis maculopapular centrípeta. Después de 12 horas de estancia intrahospitalaria fue valorado por personal del servicio de Inmunología Pediátrica, quienes informaron datos de inestabilidad hemodinámica por taquicardia persistente, llenado capilar inmediato, pulso intenso, oliguria de 0.3 mL/kg/h de gasto urinario parcial con orina condensada; las cifras de tensión arterial sistólica se encontraban debajo del percentil 50%, y había polipnea y saturación límite en 93%. En los estudios paraclínicos llamó la atención el rápido descenso del conteo plaquetario (de 297,000 a 59,000 en 24 horas), así como el índice neutrófilo-linfocito de 12. Se determinaron las concentraciones de antígeno NS1, IgM e IgG para dengue y PCR para virus SARS-CoV-2, que resultaron negativas. Se estableció el diagnóstico definitivo de enfermedad de Kawasaki con síndrome de choque por enfermedad de Kawasaki. La evolución del paciente fue satisfactoria, con disminución de la fiebre luego de la administración de gammaglobulina en el décimo día de hospitalización, y se inició un nuevo protocolo con prednisona (50 mg/día), al integrarse el síndrome de tormenta de citocinas por enfermedad de Kawasaki simultáneo con las alteraciones preexistentes, es decir: enfermedad de Kawasaki y síndrome de choque por enfermedad de Kawasaki por trombocitopenia, hepatoesplenomegalia, fiebre, adenopatías; además, ferritina de 605 mg/dL y transaminasemia. El ecocardiograma de control no mostró modificaciones coronarias y se otorgó el alta hospitalaria después de 48 horas de iniciar el tratamiento con el corticosteroide, con plan de seguimiento en 14 días.

Conclusión: La enfermedad de Kawasaki es una vasculitis autoinmunitaria que puede agravarse con síndromes simultáneos asociados y generar elevada mortalidad. Es importante conocer este tipo de alteraciones y sus diferencias para discernir de forma adecuada e implementar el tratamiento eficaz y oportuno.

Palabras clave: Enfermedad de Kawasaki; Síndrome de tormenta de citocinas; Choque séptico; Dengue; IgM, IgG; SARS-CoV-2



Abstract

Background: Kawasaki disease is a vasculitis of small and medium vessels, with a high prevalence throughout the world. In addition to coronary aneurysms, this vasculitis can lead to a number of systemic complications, including Kawasaki disease shock syndrome and Kawasaki disease cytokine storm syndrome.

Case report: Case report: A 12-year-old male patient, who began his condition with heartburn, sudden fever of 40 °C and jaundice, for which he was prescribed treatment with antipyretics and bismuth subsalicylate, without satisfactory reaction. Gastroalimentary content was added three times, and centripetal maculopapular dermatosis. After 12 hospital stays, he was evaluated by personnel from the Pediatric Immunology service, who reported data on hemodynamic instability due to persistent tachycardia for hours, immediate capillary refill, intense pulse, oliguria of 0.3 mL/kg/h of partial urinary output with condensed urine; the systolic blood pressure figures were below the 50% percentile, and there was polypnea and limit saturation in 93%. In the paraclinical studies, the rapid decrease in platelet count (from 297,000 to 59,000 in 24 hours), as well as a neutrophil-lymphocyte index of 12, drew attention. The concentrations of NS1 size, IgM and IgG for dengue and PCR for SARS virus were determined. -CoV-2, which were negative. The definitive diagnosis of Kawasaki disease was established with Kawasaki disease shock syndrome. The evolution of the patient was satisfactory, with a decrease in fever after the administration of gamma globulin on the tenth day of hospitalization, and a new protocol with prednisone (50 mg/day) was started, when the cytokine storm syndrome due to illness was integrated. Kawasaki syndrome simultaneous with pre-existing disorders, that is, Kawasaki disease and Kawasaki disease shock syndrome due to thrombocytopenia, hepatosplenomegaly, fever, lymphadenopathy; in addition, ferritin of 605 mg/dL and transaminasemia. The control echocardiogram did not show coronary abnormalities and hospital discharge was granted 48 hours after starting treatment with the corticosteroid, with a 14-day follow-up plan.

Conclusion: Kawasaki disease is an autoimmune vasculitis that can worsen with simultaneous syndromes associated with high mortality. It is important to know this type of alterations and their differences to properly discern and implement effective and timely treatment.

Key words: Kawasaki disease; Cytokine storm syndrome; Septic shock; Dengue; IgM, IgG; SARS-CoV-2

Introducción

La enfermedad de Kawasaki es una vasculitis de pequeños y medianos vasos, con elevada prevalencia en todo el mundo y su principal complicación es la causa más común de cardiopatía adquirida en los países industrializados. No obstante, independiente de los aneurismas coronarios, esta vasculitis puede provocar diversas complicaciones sistémicas; entre las más graves se encuentran el síndrome de choque por enfermedad de Kawasaki (SCEK) y el síndrome de tormenta de citocinas por enfermedad de Kawasaki (STCEK), cuyas incidencias se estiman en 1-7%¹ y 1.1%, respectivamente.²

Aunque se trata de una vasculitis común, los reportes científicos que amparan la dualidad de estas complicaciones e informan de manera individual son excepcionales.³ Esto posiblemente aunado al solapamiento entre la tormenta de citocinas y el síndrome de choque con la propia enfermedad de Kawasaki,

además del establecimiento diagnóstico errónea de considerarlos: síndromes de choque tóxico o choques sépticos.¹

A continuación se reporta el caso de un paciente que padeció ambos eventos inflamatorios, derivadas de la enfermedad de Kawasaki, con curación libre de comorbilidades. Hasta la fecha es el primer reporte en Latinoamérica y uno de los pocos informados a nivel mundial.

Reporte de caso

Paciente pediátrico de género masculino, de 12 años de edad, con antecedentes heredofamiliares de: hermana menor con enfermedad de Kawasaki, diagnosticada en 2021, sin aparentes complicaciones posteriores ni consanguinidad; originario y residente de Acapulco de Juárez, Guerrero, quien habita en una casa prestada, de materiales perdurables, con piso de tierra, zoonosis positiva para cerdos, aves de corral y

vacas. Antecedentes personales nulos para alergias, enfermedades crónicas, cirugías, internamientos ni medicamentos crónicos. Inició su padecimiento el 28 de mayo de 2022 con pirosis, fiebre súbita cuantificada en 40 °C e ictericia, por lo que acudió con un médico local, quien le prescribió tratamiento con anti-piréticos y subsalicilato de bismuto, sin reacción satisfactoria. Se agregó vómito de contenido gastroalimentario en tres ocasiones y dermatosis maculopapular centrípeta (2 de junio). Al cuarto día de evolución se agregó vértigo, astenia, adinamia, mialgias, artralgias y coluria, y persistencia de la fiebre. Fue valorado en cuatro ocasiones por médicos externos, quienes indicaron antibioticoterapia por vía intramuscular y otros analgésicos, sin mejoría del cuadro clínico, por lo que se realizó citometría hemática completa, pruebas de función hepática y canalización en el Hospital General de Acapulco El Quemado, Guerrero, México.

En la valoración inicial se encontró: frecuencia cardíaca de 123 lpm, taquipnea de 32 rpm y fiebre de 38.2 °C, por lo que se decidió ingresarlo a Urgencias de Pediatría. La exploración física reveló: mucosa oral seca, dermatosis maculopapular en el tórax anterior y la cara; borde hepático de 2 cm, debajo del reborde costal, y signo de torniquete positivo. Se inició tratamiento hídrico para dengue, con datos de alarma a 10 mL/kg/h y se solicitaron nuevos estudios de laboratorio.

Después de 12 horas de estancia intrahospitalaria fue valorado por personal del servicio de Inmunología Pediátrica, quienes informaron datos de inestabilidad hemodinámica por taquicardia persistente, llenado capilar inmediato, pulso intenso, oliguria de 0.3 mL/kg/h de gasto urinario parcial con orina condensada; las cifras de tensión arterial sistólica se encontraban debajo del percentil 50%, y había polipnea y saturación limítrofe en 93%; lengua en fresa, hiperemia de los labios, hipoventilación bibasal pulmonar, esplenomegalia de 2 cm, hepatomegalia de 2-2-2 cm, edema e hiperemia en las palmas, con exantema maculopapular que abarcaba el tórax anterior, cuello y miembros torácicos proximales. En los estudios paraclínicos llamó la atención la amplia variabilidad entre éstos, debido a un rápido descenso del conteo plaquetario (de 297,000 a 59,000 en 24 horas), así como índice neutrófilo-linfocito de 12.

Además de las alteraciones hematológicas se encontró un patrón colestásico por bilirrubina total de

2.2 mg/dL, a expensas de bilirrubina directa de 1.6 mg/dL, elevación de las enzimas hepáticas AST a 124 y ALT 109 mg/dL, descenso de la albúmina a 3.2 mg/dL, DHL de 1118 mg/dL y el doble de FA en 368 mg/dL. El tiempo de protrombina estaba considerablemente aumentado, en 19.6 segundos.

Debido a los hallazgos se sospechó el diagnóstico de síndrome de dengue extendido con choque por dengue y síndrome de tormenta de citocinas *versus* enfermedad de Kawasaki atípica incompleta con síndrome de choque por enfermedad de Kawasaki. Se sugirió trasladar al paciente a la unidad de Terapia intensiva de pediatría. Se inició tratamiento intensivo con aminos vasoactivas, administración de gammaglobulina humana 2 g/kg/do y dexametasona 15 mg/día. Se solicitó la determinación de antígeno NS1, IgM e IgG para dengue y PCR para virus SARS-CoV-2, que resultaron negativos, por lo que se estableció el diagnóstico definitivo de enfermedad de Kawasaki con síndrome de choque por enfermedad de Kawasaki.

La evolución del paciente fue satisfactoria, con disminución de la fiebre luego de la administración de gammaglobulina en el décimo día de hospitalización, y se inició un nuevo protocolo con prednisona (50 mg/día), al integrarse el síndrome de tormenta de citocinas por enfermedad de Kawasaki simultáneo con las alteraciones preexistentes, es decir: enfermedad de Kawasaki y síndrome de choque por enfermedad de Kawasaki por trombocitopenia, hepatoesplenomegalia, fiebre, adenopatías; además, ferritina de 605 mg/dL y transaminasemia. El ecocardiograma de control no mostró modificaciones coronarias y se otorgó el alta hospitalaria después de 48 horas de iniciar el tratamiento con el corticosteroide, con plan de seguimiento en 14 días.

Discusión

Debido a los antecedentes heredofamiliares del caso expuesto (hermana con enfermedad de Kawasaki) y los síntomas agregados (cuadro febril multisistémico, grave, debido a una vasculitis autoinmunitaria sobreexpresada con choque distributivo y tormenta de citocinas de manera sincrónica) se decidió implementar tratamiento con fármacos vasoactivos, infusión de inmunoglobulina humana y corticosteroides a dosis plena. El desenlace fue positivo para la vida y función del paciente, sin afección coronaria residual.

La pandemia por SARS-CoV-2 conllevó, y aún con-

lleva, un gran esfuerzo por conocer los mecanismos implicados con la alta tasa de mortalidad. Entre las causas, sobre todo en los niños, se encuentra el síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico, una alteración mediada por elevada concentración de interferones (principalmente el INF- γ e TNF- α) e interleucinas (IL-1, IL-6, IL-12, IL-18). Recientemente se determinó que la sinergia de estas primeras moléculas funciona de pivote para generar PANoptosis sistémica, mismo mecanismo que provoca la tormenta de citocinas, choque distributivo, linfocitosis hemofagocítica, choque séptico e infección grave por SARS-CoV-2.³ Esta vía común puede explicar la coexistencia simultánea del síndrome de tormenta de citocinas por enfermedad de Kawasaki, en conjunto con el síndrome de choque por enfermedad de Kawasaki, y la sobreposición con enfermedad de Kawasaki, para la que existen opciones de tratamiento dirigidas contra el TNF- α . **Cuadro 1**

Yao y sus colaboradores reportaron un paciente masculino de 5 meses, diagnosticado con enfermedad de Kawasaki, resistente al tratamiento con dos dosis de gammaglobulina humana a 2 g/kg/día, motivo por el que fue trasladado a un hospital de alta especialidad, donde evolucionó a hepatoesplenomegalia, hipe-

trigliceridemia, anemia, trombocitopenia, hiperferritinemia, hipofibrinoginemia, concentraciones altas del receptor alfa de interleucina 2 y actividad disminuida de los linfocitos NK. Al décimo primer día de hospitalización manifestó síndrome de choque por enfermedad de Kawasaki, por lo que requirió tratamiento con metilprednisolona por vía intravenosa, con reacción satisfactoria y curación del cuadro clínico.⁴

Puesto que la enfermedad de Kawasaki es una de las vasculitis autoinmunitarias más comunes en nuestro medio y la más prevalente en múltiples regiones del mundo, es importante considerarla una alteración moderada a grave, que puede generar comorbilidades y con potencial de agravarse en situaciones de riesgo vital. Ante esto, los pacientes con enfermedad de Kawasaki deben mantenerse en vigilancia, con atención en las constantes de tensión arterial para la edad y datos de hipoperfusión arterial sistémica en caso de síndrome de choque por enfermedad de Kawasaki. La coexistencia de esplenomegalia, trombocitopenia y concentraciones altas de ferritina y AST en un paciente con fiebre persistente sugieren un evento de síndrome de tormenta de citocinas por enfermedad de Kawasaki.⁵

El desenlace de nuestro paciente fue exitoso, debido a la identificación del cuadro nosológico oportuno, así como el agravamiento de los signos y síntomas concomitantes, a pesar de su traslape sintomático, por lo que el tratamiento fue eficaz y su traslado al área médica adecuada. A pesar de esto, no debe considerarse un pronóstico favorable dogmáticamente, pues era un paciente previamente sano y en el medio en el que recibió tratamiento inicial se carece de métodos diagnósticos de laboratorio y gabinete.

Conclusión

La enfermedad de Kawasaki es una vasculitis autoinmunitaria que puede agravarse con síndromes simultáneos asociados y generar elevada mortalidad. Es importante conocer este tipo de alteraciones y sus diferencias para discernir de forma adecuada e implementar el tratamiento eficaz y oportuno.

Consideraciones Éticas

Los cuidadores primarios del paciente dieron su consentimiento para la realización y publicación de este reporte.

| Hallazgos | STCEK | SCEK |
|-----------------------------------|-------------|-------------|
| Fiebre ≥ 40 °C | Común | Común |
| Fiebre por ≥ 10 días | Común | No es común |
| Exantema | Común | Común |
| Adenopatías | Común | Común |
| Cambios conjuntivales | Común | Común |
| Cambios en extremidades | Común | Común |
| Esplenomegalia | Común | No es común |
| Vómito | No es común | Común |
| Hipotensión | No | Común |
| Hemoglobina < 10 g/dL | Común | Común |
| Plaquetas $< 100 \times 10^9/L$ | Común | Común |
| Índice neutrófilo-linfocito > 5 | Común | Común |
| Ferritina > 500 ng/mL | Común | No es común |
| VSG > 10 mm/h | Común | Común |
| AST > 48 U/L | Común | Común |
| LDH > 190 U/L | Común | Común |
| Albumina < 3.5 g/dL | Común | Común |
| Fibrinógeno < 150 mg/dL | Común | Común |
| Ferritina > 500 ng/mL | Común | Común |

STCEK: síndrome de tormenta de citocinas por enfermedad de Kawasaki; SCEK: síndrome de choque por enfermedad de Kawasaki; VSG: velocidad de sedimentación globular; AST: aspartato aminotransaminasa; LDH: lactato deshidrogenasa.

Conflictos de Interés

Sin conflictos de interés.

Referencias

1. Ma L, Zhang YY, Yu HG. Clinical Manifestations of Kawasaki Disease Shock Syndrome. *Clin Pediatr (Phila)*. 2018;57(4):428-435. doi: 10.1177/0009922817729483
2. Jin P, Luo Y, Liu X, Xu J, Liu C. Kawasaki Disease Complicated With Macrophage Activation Syndrome: Case Reports and Literature Review. *Front Pediatr*. 2019;7:423. doi: 10.3389/fped.2019.00423
3. Karki R, Sharma BR, Tuladhar S, et al. Synergism of TNF- α and IFN- γ Triggers Inflammatory Cell Death, Tissue Damage, and Mortality in SARS-CoV-2 Infection and Cytokine Shock Syndromes. *Cell*. 2021;184(1):149-168.e17 doi: 10.1016/j.cell.2020.11.025
4. Lin Y, Shi L, Deng YJ, Liu Y, Zhang HW. Kawasaki disease shock syndrome complicated with macrophage activation syndrome in a 5-month old boy: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(4):e14203. doi:10.1097/MD.00000000000014203
5. García-Pavón S, Yamazaki-Nakashimada MA, Báez M, Borjas-Aguilar KL, et al. Kawasaki Disease Complicated With Macrophage Activation Syndrome: A Systematic Review. *Journal of Pediatric Hematology/oncology*. 2017;39(6):445-451. doi: 10.1097/mpH.0000000000000872
6. Gamez-Gonzalez LB, Moribe-Quintero I, Cisneros-Castolo M, et al. Kawasaki disease shock syndrome: Unique and severe subtype of Kawasaki disease. *Pediatr Int*. 2018;60(9):781-790. doi: 10.1111/ped.13614