



ORIGINAL BREVE

Enfermedad de Kawasaki refractaria con aneurismas coronarios tratada con infliximab

J. Salas Salguero*, D. Gómez-Pastrana Durán, C. Salido Peracaula, C. Ruiz-Berdejo Iznardi y J. Ortiz Tardío

Servicio de Pediatría, Hospital de Jerez, Jerez de la Frontera, Cádiz, España

Recibido el 24 de enero de 2010; aceptado el 28 de junio de 2010

Disponible en Internet el 3 de agosto de 2010

PALABRAS CLAVE

Enfermedad de Kawasaki;
Infliximab;
Aneurismas coronarios

KEYWORDS

Kawasaki disease;
Infliximab;
Coronary aneurysms

Resumen

El tratamiento clásico de la enfermedad de Kawasaki con inmunoglobulina y ácido acetil salicílico consigue una respuesta favorable en hasta el 90% de los pacientes disminuyendo significativamente el riesgo de afectación coronaria. En los pacientes que no responden, no está consensuado el tratamiento a seguir como terapia de segunda línea: nuevas dosis de inmunoglobulina, corticoides o infliximab entre otros. Sin embargo aún son escasos los estudios y casos clínicos publicados con este último fármaco. Presentamos el caso de un lactante de 5 meses de edad, con enfermedad de Kawasaki refractaria y desarrollo de aneurismas coronarios, no respondedor a dos dosis de inmunoglobulina y tres megapulsos de corticoides, que se trata definitivamente con una dosis de infliximab, con buena respuesta clínica posterior.

© 2010 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Refractory Kawasaki disease with coronary aneurysms treated with infliximab

Abstract

The classic treatment of Kawasaki disease with immunoglobulin and acetyl salicylic acid obtains a good response in 90% of patients, decreasing the risk of coronary involvement. However, in patients that do not respond to immunoglobulin, it is not clear which therapy should be used: other doses of immunoglobulin, corticosteroids or infliximab. Infliximab is becoming an important second line treatment for Kawasaki refractory to immunoglobulin, although there are few studies and clinical reports with this drug. We present a 5 months-old infant with refractory Kawasaki disease who developed coronary aneurysms despite two

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: dr.fjss@gmail.com (J. Salas Salguero).

immunoglobulin doses and three intravenous pulses-doses of corticosteroids. The infant was finally treated with a single dose of infliximab with good clinical progress.

© 2010 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La enfermedad de Kawasaki es una vasculitis sistémica autolimitada de etiología desconocida que afecta especialmente a los niños. La principal complicación de esta enfermedad es la afectación coronaria, tales como ectasias y aneurismas, que ocurren hasta en un 25% de los pacientes no tratados, y que pueden derivar incluso en episodios de isquemia miocárdica¹⁻⁴. La enfermedad de Kawasaki es actualmente la principal causa de patología cardíaca adquirida en niños.

El tratamiento con inmunoglobulina intravenosa (IGIV) y ácido acetil salicílico (AAS) consigue reducir este porcentaje de complicaciones hasta menos de un 5% de los casos¹. Sin embargo, existe un 10-20% de pacientes en los que la fiebre se mantiene o recurre, indicando la persistencia de la vasculitis subyacente y un riesgo aumentado de desarrollar aneurismas coronarios.

En estos casos de enfermedad de Kawasaki refractaria, no está consensuado cuál es la pauta terapéutica a seguir, aunque disponemos de varias opciones al respecto.

Caso clínico

Lactante de 5 meses de edad que ingresa en nuestro servicio por cuadro clínico compatible con enfermedad de Kawasaki. Al 5.º día desde el comienzo de la fiebre, se administra la primera dosis de IGIV a 2 g/kg además de AAS a 90 mg/kg/d.

A pesar de la administración de IGIV, persiste febril, irritable, con leucocitosis, anemia, trombocitosis y aumento de la proteína C reactiva (PCR), por lo que al décimo día del inicio del cuadro se decide administrar segunda dosis de IGIV a 2 g/kg. Tras esta segunda dosis permanece 48 h afebril, tras las cuales inicia de nuevo fiebre alta refractaria a antitérmicos. Se realizaron ecocardiografías los días 5 y 11 del cuadro, siendo ambas normales.

Ante la falta de respuesta a inmunoglobulinas, se decide la administración de pulsos de metilprednisolona intravenosa a 30 mg/kg, requiriendo 3 dosis que se administran los días 13, 14 y 16, tras los cuales permanece 48 h afebril.

El día 18 de la enfermedad, vuelve a presentar fiebre alta y aumento de parámetros inflamatorios. En la ecocardiografía de control se observan ambas coronarias de aspecto tortuoso y dilatado con diámetros mayores a 2 desviaciones estándar, diagnosticándose de ectasia coronaria. Se solicita autorización para el tratamiento con infliximab intravenoso como uso compasivo, que se administra el día 21 a dosis de 5 mg/kg.

Tras la administración de infliximab, el paciente queda definitivamente afebril, con disminución progresiva de la leucocitosis, trombocitosis y PCR (fig. 1). No se observaron efectos secundarios relacionados con su administración.

Desde el punto de vista ecocardiográfico, el día 27 de enfermedad se observa dilatación de ambas coronarias similar al control previo, con aneurisma de 7,7 mm de diámetro en coronaria derecha y otro en coronaria izquierda de 6,5 mm. Durante los meses posteriores se objetiva una disminución lentamente progresiva de ambos, siendo a los 18 meses de 3,8 mm en coronaria derecha y de 3 mm en coronaria izquierda (figs. 2 y 3).

Discusión

La enfermedad de Kawasaki refractaria se define por persistencia de fiebre tras 72 h desde la administración de la primera dosis de inmunoglobulina.

En estas situaciones, generalmente se recomienda la administración de una segunda dosis de inmunoglobulina, que puede conseguir altas tasas de éxito¹⁻⁴. El problema se plantea cuando tampoco responden a esta segunda dosis.

En los casos resistentes a inmunoglobulina, la opción clásicamente planteada era la administración de pulsos de metilprednisolona, ya que puede mejorar la evolución del cuadro y acortar la estancia hospitalaria, sin que sucedan efectos adversos significativos. Sin embargo aún no está claro el papel de los corticoides en esta enfermedad, por lo cual se acepta como segunda opción sólo en enfermedad de Kawasaki refractaria a inmunoglobulina y en pacientes con riesgo vital⁵⁻⁹.

Otros tratamientos de segunda línea descritos para enfermedad de Kawasaki refractaria han sido: infliximab, plasmaféresis, agentes inmunosupresores como la ciclofosfamida y de forma puntual antioxidantes e inhibidores de la elastasa neutrofílica¹⁻³.

Infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico derivado de ADN recombinante, formado por genes de origen humano y murino. Se une y neutraliza al factor de necrosis tumoral de tipo alfa (TNF α), logrando interrumpir la cascada secuencial de activación de las vías inflamatorias mediadas

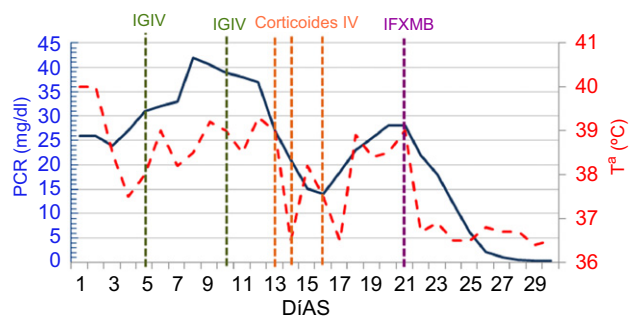


Figura 1 Evolución de la fiebre (línea roja discontinua) y el valor de la proteína C reactiva (PCR) (línea azul continua) durante el primer mes de evolución.

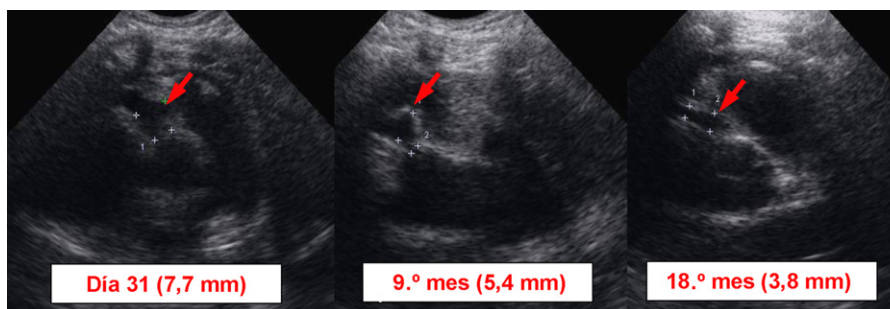


Figura 2 Evolución ecocardiográfica del aneurisma de la coronaria derecha durante el seguimiento. La flecha roja indica el aneurisma en su diámetro máximo.

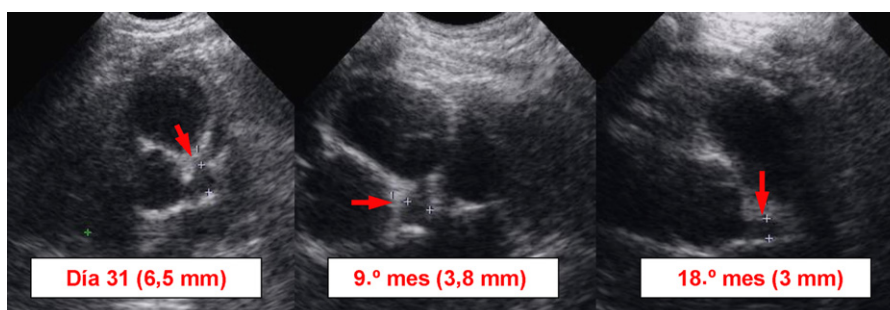


Figura 3 Evolución ecocardiográfica del aneurisma de la coronaria izquierda durante el seguimiento. La flecha roja indica el aneurisma en su diámetro máximo.

por esta citoquina. La formación de los complejos inmunes infliximab-TNF α son responsables de la reducción de los niveles séricos de componentes proinflamatorios como interleuquina-6 y proteína C reactiva.

En la enfermedad de Kawasaki, el infliximab se ha utilizado en base a los altos niveles de TNF α encontrados. Esta terapia está tomando relevancia frente a otras alternativas en pacientes no respondedores a inmunoglobulina^{4,10}.

Los casos publicados de enfermedad de Kawasaki tratada con infliximab no llegan al número de 40 en total⁴⁻¹⁷, perteneciendo 29 de ellos a un ensayo clínico¹⁰ y un estudio retrospectivo⁴ publicados por Burns et al. El resto han sido publicados como casos clínicos aislados. En todos ellos, el infliximab se muestra como una alternativa eficaz en el Kawasaki refractario. No se han descrito efectos adversos relacionados con la medicación en estas series tras la administración de la dosis única de infliximab.

El trabajo más importante hasta la fecha es el citado ensayo clínico llevado a cabo por el grupo de Burns et al, donde han incluido 24 pacientes con enfermedad de Kawasaki refractaria a la primera dosis de inmunoglobulina, asignando de forma aleatoria a dos grupos que son tratados con una segunda dosis de inmunoglobulina o infliximab respectivamente. Aunque son grupos escasos, los resultados apuntan a un mejor resultado en los tratados con infliximab¹⁰ (quedan afebriles 11 de los 12 pacientes tratados con infliximab frente a 8 de los 12 tratados con una segunda dosis de inmunoglobulina).

No está claro si infliximab puede disminuir la infiltración inflamatoria de los vasos sanguíneos¹⁸. Sin embargo, el punto de inflexión observado en nuestro caso tras el uso de infliximab plantea la duda de si el desarrollo de aneurismas coronarios podría haber sido evitada en este paciente con

una administración más temprana, ya que se objetivó el inicio de la afectación coronaria justo dos días antes su administración.

Resaltar la evolución de los aneurismas coronarios durante su seguimiento, con una disminución muy significativa a los 18 meses.

Dada la buena respuesta a infliximab en este y otros casos publicados, pensamos que este fármaco podría ser considerado como una opción a tener en cuenta en la enfermedad de Kawasaki refractaria a inmunoglobulinas, incluso en fases más precoces de su evolución, aunque serán necesarios más estudios para confirmar esta hipótesis.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, Burns JC, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Pediatrics*. 2004;114:1708-33.
2. Gedalia A. Kawasaki disease: 40 years after the original report. *Curr Rheumatol Rep*. 2007;9:336-41.
3. Newburger JW, Fulton DR. Kawasaki Disease. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2007;9:148-58.
4. Burns JC, Mason WH, Hauger SB, Janai H, Bastian JF, Wohrley JD, et al. Infliximab treatment for refractory Kawasaki syndrome. *J Pediatr*. 2005;146:662-7.

5. Stenbog EV, Windelborg B, Horlyck A, Herlin T. The effect of TNF α blockade in complicated, refractory Kawasaki disease. *Scand J Rheumatol.* 2006;35:318–21.
6. Furukawa T, Kishiro M, Akimoto K, Nagata S, Shimizu T, Yamashiro Y. Effects of steroid pulse therapy on immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. *Arch Dis Child.* 2008;93:142–6.
7. Newburger JW, Sleeper LA, McCrindle BW, Minich LL, Gersony W, Vetter VL, et al. Randomized trial of pulsed corticosteroid therapy for primary treatment of Kawasaki disease. *N Engl J Med.* 2007;356:663–75.
8. Shah I, Prabhu SS. Response of refractory Kawasaki disease to intravenous methylprednisolone. *Ann Trop Paediatr.* 2009;29:51–3.
9. Son MB, Gauvreau K, Ma L, Baker AL, Sundel RP, Fulton DR, et al. Treatment of Kawasaki disease: analysis of 27 US Pediatric Hospitals from 2001 to 2006. *Pediatrics.* 2009;124:1–8.
10. Burns JC, Best BM, Mejias A, Mahony L, Fixler DE, Jafri HS, et al. Infliximab treatment of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. *J Pediatr.* 2008;153:833–8.
11. Weiss JE, Eberhard BA, Chowdhury D, Gottlieb BS. Infliximab as a novel therapy for refractory Kawasaki disease. *J of Rheumatol.* 2004;31:808–10.
12. Oishi T, Fujieda M, Shiraishi T, Ono M, Inoue K, Takahashi A, et al. Infliximab treatment for refractory kawasaki disease with coronary artery aneurysm. *Circ J.* 2008;72:850–2.
13. Girish M, Subramaniam G. Infliximab treatment in refractory Kawasaki syndrome. *Indian J Pediatr.* 2008;75:521–2.
14. O'Connor MJ, Saulsbury FT. Incomplete and atypical Kawasaki disease in a young infant: Severe, recalcitrant disease responsive to infliximab. *Clin Pediatr.* 2007;46:345–8.
15. Brogan RJ, Eleftheriou D, Gnanapragasam J, Klein NJ, Brogan PA. Infliximab for the treatment of intravenous immunoglobulin resistant Kawasaki disease complicated by coronary artery aneurysms: a case report. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2009;21:3.
16. Zulian F, Zanon G, Martini G, Mescoli G, Milanese O. Efficacy of infliximab in long-lasting refractory Kawasaki disease. *Clin Exp Rheumatol.* 2006;24:453.
17. Saji T, Kemmotsu Y. Infliximab for Kawasaki syndrome. *J Pediatr.* 2006;149:426.
18. Hirono K, Kemmotsu Y, Wittkowski H, Foell D, Saito K, Ibuki K, et al. Infliximab reduces the cytokine-mediated inflammation but does not suppress cellular infiltration of the vessel wall in refractory Kawasaki disease. *Pediatr Res.* 2009;65:696–701.