

ENFERMEDAD DE KAWASAKI

EVALUACION INMUNOLOGICA DE 26 CASOS

**SILVIA KRASOVEC¹, LILIANA BEZRODNIK¹, MARIA ISABEL GAILLARD¹, PATRICIA CARABAJAL¹,
ALEJANDRA GINACA¹, EDUARDO VAINSTEIN²**

¹ *Departamentos de Inmunología y² Clínica Pediátrica, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires*

Resumen La enfermedad de Kawasaki (EK) es una vasculitis aguda febril de la infancia, caracterizada por múltiples signos clínicos y bioquímicos de inflamación con especial compromiso del corazón. La activación de linfocitos y monocitos/macrófagos y sus productos solubles secretados, citoquinas, juegan un papel central en la patogénesis de la enfermedad. En este estudio realizamos estudios de laboratorio inmunológico en 26 pacientes con EK. En 22 pacientes en etapa aguda medimos niveles séricos de IgG, IgA, IgM, fracciones del complemento C3 y C4 por Nefelometría, sin encontrar un patrón constante y los autoanticuerpos FAN y ANCA por inmunofluorescencia indirecta fueron negativos. En células mononucleares periféricas de 25 pacientes en etapa aguda encontramos porcentajes variables de CD3, CD4, CD8, CD20, CD56 y DR mediante tinción específica y análisis por citometría de flujo. El porcentaje de CD25 estuvo elevado en 17/25 casos. Los niveles séricos de TNF α medidos por ELISA en 12 pacientes, fueron bajos. Evaluamos citoquinas intracelulares TNF α , IL1 β , IL2, e IFN γ en células mononucleares periféricas de 15 pacientes en etapas aguda, subaguda y de convalecencia, utilizando tinción específica y análisis por citometría de flujo, sin encontrar un perfil característico. Dos pacientes mostraron porcentajes elevados de TNF α e IL1 β en monocitos durante la etapa de convalecencia, ambos presentaron secuelas coronarias. Es necesario realizar investigación adicional acerca de este hallazgo. En conclusión, la evaluación inmunológica mostró un perfil heterogéneo y no se encontró ningún factor de laboratorio en la etapa aguda que sea predictivo de compromiso cardiovascular.

Palabras clave: Kawasaki, vasculitis, citoquinas, poblaciones linfocitarias, inmunoglobulinas séricas, autoanticuerpos

Abstract *Kawasaki disease. Immunological evaluation of 26 cases.* Kawasaki disease (KD) is an acute febrile vasculitis of childhood, characterized by multiple clinical and biochemical features of inflammation with special involvement of the heart. The activation of lymphocytes and monocytes/macrophages and their secreted soluble products, cytokines, play a central role in the pathogenesis of the disease. In this study we performed immunologic studies in 26 patients with KD. No constant pattern of serum levels of IgG, IgA, IgM, C3 and C4 fractions of complement measured by Nephelometry and neither autoantibodies, FAN and ANCA performed by indirect immunofluorescence were found in 22 patients in the acute stage. Variable percentages of CD3, CD4, CD8, CD20, CD56 and DR in peripheral mononuclear cells specifically stained and analysed by flow cytometry were seen among 25 patients in the acute stage. CD25 was elevated in 17/25 cases. Serum levels of TNF α performed by ELISA in 12 patients in acute stage were low. Intracellular cytokines such as TNF α , IL1 β , IL2 and IFN γ were measured in peripheral mononuclear cells of 15 patients in acute stage, in 5th and 30th days after gammaglobulin treatment, utilizing specific staining and analysis by flow cytometry showing no sole characteristic profile. In 2 patients there was an elevated percentage of TNF α and IL1 β in monocytes during the convalescent stage; both had coronary sequelae. More research on this question is needed. In conclusion, immunologic studies showed an heterogenous profile and no laboratory finding was registered in the acute stage that could be used as predictive factor of cardiovascular involvement.

Key words: Kawasaki, vasculitis, cytokines, lymphocyte subtypes, serum immunoglobulins, autoantibodies

La enfermedad de Kawasaki o síndrome linfoganglionar mucocutáneo es una vasculitis aguda multisistémica que afecta principalmente a niños menores de 5 años de edad (80% de los casos).

El primer caso fue descrito en Japón por Tomisaku Kawasaki en 1967. Se describen áreas endémicas con brotes epidémicos y múltiples casos aislados. La incidencia es algo mayor en varones que en mujeres (1.6/1)¹⁻³.

En Argentina el primer caso se comunicó en el Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez en 1976⁴.

La enfermedad evoluciona en 3 fases: aguda (hasta 2 semanas), subaguda (2 semanas a 2 meses) y de convalecencia (más de 2 meses).

Recibido: 6-VII-2000

Aceptado: 30-VIII-2000

Dirección postal: Dra. Silvia Krasovec, Roseti 1948, 1427 Buenos Aires, Argentina
Fax: (54-11) 4962-8933 e-mail: s.krasovec@yahoo.com.ar

El diagnóstico es clínico, basado en criterios establecidos por el Comité Japonés de Investigación de enfermedad de Kawasaki: fiebre de 5 días de evolución más la presencia de 4 de los 5 signos siguientes: exantema polimorfo, cambios en las extremidades, alteraciones de la mucosa orofaríngea, inyección conjuntival y adenopatía cervical mayor de 1,5 cm de diámetro, habiéndose descartado otras enfermedades infecciosas. En la fase subaguda hay descamación periungueal característica. El órgano más afectado es el corazón, con pancarditis en la fase aguda y desarrollo de aneurismas coronarios en la fase subaguda, los últimos pueden dejar secuelas permanentes, siendo considerada la principal causa de enfermedad coronaria adquirida en la infancia^{1, 2, 5}.

Existe aumento de los reactantes de fase aguda (leucocitosis con neutrofilia, eritrosedimentación acelerada, aumento de proteína C reactiva), anemia normocítica, puede haber aumento de transaminasas hepáticas, proteinuria, piuria estéril y pleocitosis del líquido cefalorraquídeo; en la fase subaguda hay hiperplquetosis^{1, 2, 5}.

Aunque aún es incierta su etiología, los hallazgos hasta la actualidad indican que la injuria vascular está mediada por un mecanismo inmunológico. La hipótesis es que el mismo estaría desencadenado por un agente microbiano o toxina en individuos genéticamente predisuestos⁶, dirigido hacia un endotelio anormalmente estimulado, donde intervienen citoquinas proinflamatorias: interleuquinas 1 y 6 (IL1, IL6), Factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) e interferón gama (IFN γ). Las citoquinas liberadas son las responsables de la fiebre, del aumento de los reactantes de fase aguda y del daño endotelial, con formación de trombos e infiltración de la pared vascular por células polimorfonucleares y mononucleares, a la cual debilitan con la consiguiente formación de aneurismas. Se da importancia a la persistente liberación de citoquinas como factor influyente en la duración de la fase aguda de la enfermedad y con un peor pronóstico⁷⁻¹⁰.

El tratamiento de elección es la Gamaglobulina endovenosa (GEV) de molécula entera en dosis inmunomoduladora (2 g/kg de peso) asociada a Acido Acetil Salicílico (AAS) en dosis antiinflamatorias (80-100 mg/kg/día), disminuyendo a dosis antiagregantes este último (5 mg/kg/día) durante la fase subaguda. Desde la introducción de la GEV en el tratamiento realizado en forma precoz, dentro de los 10 días del comienzo de la enfermedad, se ha logrado disminuir la mortalidad de 2 a 0.1% y la incidencia de complicaciones coronarias de 30 a menos del 5%¹²⁻¹⁶.

Presentamos la evaluación inmunológica en 26 pacientes con enfermedad de Kawasaki del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, con el fin de definir el perfil inmunológico en nuestra población e investigar si desde el laboratorio inmunológico se detectan factores que puedan ser predictivos de daño coronario.

Material y métodos

Población

Ingresaron al estudio 26 pacientes con diagnóstico de enfermedad de Kawasaki, consultados en el Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, entre enero de 1997 y agosto de 1999. 15 varones y 11 mujeres, con un rango de edad entre 5 meses y 12 años (mediana: 26.5 meses).

20 pacientes se encontraban en etapa aguda y 6 en etapa subaguda, con un promedio de 9 días de fiebre (rango: 5-20 días).

El diagnóstico, los controles y seguimiento se realizaron según Criterios de diagnóstico y tratamiento de enfermedad de Kawasaki del Hospital de Niños R. Gutiérrez 1996, que son los mismos criterios establecidos por el Comité Japonés de Investigación de enfermedad de Kawasaki.

24/26 pacientes recibieron gamaglobulina endovenosa (IgG endovenosa SD-T Purissimus[®]), a una dosis de 2 g/kg de peso en infusión de 12-24 horas, asociada a ácido acetil salicílico. 2/26 pacientes en etapa subaguda no fueron tratados, ya que habían desaparecido los signos clínicos y de laboratorio de actividad de la enfermedad. Todos los pacientes presentaron buena respuesta al tratamiento con gamaglobulina endovenosa, esto es desaparición de la fiebre, del rash y los síntomas generales, dentro de las 24 horas de infusión, excepto un paciente que respondió recién al tercer día y otro paciente que requirió una segunda infusión de gamaglobulina. La tolerancia a la gamaglobulina fue buena, se registraron reacciones adversas menores en dos pacientes, fiebre y temblores durante la infusión en uno y cefalea y vómitos 3 horas posteriores a la infusión en otro. Un paciente que presentó hipogamaglobulinemia A al momento del diagnóstico recibió tratamiento con GEV sin presentar reacciones adversas.

6/26 pacientes presentaron compromiso coronario y/o cardíaco al ingreso (23%).

Los estudios inmunológicos se realizaron con el consentimiento informado de los padres y con la aprobación del Comité de Docencia e Investigación del Hospital de Niños R. Gutiérrez.

Se utilizó como grupo control adultos sanos del banco de sangre.

Métodos

Medición de Inmunoglobulinas y factores de complemento

Se midieron los niveles séricos de inmunoglobulinas (Igs) G, A y M y fracciones del complemento C3 y C4 por Nefelometría al momento del diagnóstico.

Autoanticuerpos

Se investigó la presencia en suero al momento del diagnóstico de autoanticuerpos antinucleares (FAN) por inmunofluorescencia indirecta (IFI), utilizando impronta de línea celular Hep2 (Kallested) y anti-citoplasma de neutrófilos (ANCA) por IFI en impronta de neutrófilos humanos (Inova).

Subpoblaciones linfocitarias

Se realizó doble marcación con técnica de sangre entera venosa utilizando los siguientes anticuerpos monoclonales: CD3, CD4, CD8, CD20, HLA DR, CD16 y CD25 conjugados con fluorocromo (Beckton Dickinson) al momento del diagnóstico. Se realizó el análisis por citometría de flujo (citómetro FACScan, Becton Dickinson), utilizando el software Lysis II. Un total de 10000 eventos fueron recolectados, definiendo la po-

blación de linfocitos según las características de high forward (FSC) y side scatter (SSC).

Medición intracitoplasmática de citoquinas

Se separaron células mononucleares de sangre venosa periférica por gradiente con Ficoll Hipaque. Se realizó una primera marcación con anticuerpos monoclonales de superficie: CD4 PE (Becton Dickinson), CD4 TC o CD14 PE (Caltag Laboratories). Luego sobre células permeabilizadas y fijadas (Fix and Perm, Caltag Laboratories) se realizó una doble o triple marcación para las diferentes citoquinas intracitoplasmáticas. Los anticuerpos monoclonales usados fueron: mouse IL1 β , mouse IgG1, rat TNF α , rat IgG1, rat IL2, rat IgG2, conjugados con FITC; mouse IFN γ , mouse IgG1, conjugados con PE (Caltag Laboratories). Se analizó por citometría de flujo (citómetro FACScan, Becton Dickinson), utilizando el software Lysis II. Se obtuvieron 10 000 o 20 000 eventos por muestra, definiendo las poblaciones de linfocitos y monocitos según las características de FSC y SSC. Se realizó una selección adicional sobre linfocitos CD4+ y sobre monocitos CD14+. Estas mediciones se realizaron al momento del diagnóstico y al 5° y 30° días posteriores al tratamiento con GEV.

Análisis

Los marcadores fueron analizados utilizando el software Lysis II. Se seleccionó población positiva para linfocitos CD4 con la finalidad de medir la concentración intracitoplasmática de IL2 e IFN γ . Para medir el porcentaje intracitoplasmático de TNF α e IL1 β se seleccionó la población positiva para monocitos con anticuerpo monoclonal CD14.

Elegimos la población de linfocitos con tamaño celular e intensidad de fluorescencia (FSC vs FL2 o FL3) y de monocitos con complejidad celular e intensidad de fluorescencia (SSC vs FL2). La valoración de citoquinas intracitoplasmáticas se midió por intensidad de fluorescencia, utilizando en todos los casos controles negativos.

Medición de TNF α

Se midieron los niveles de TNF α en suero al momento del diagnóstico por ELISA (R y D; sensibilidad: < 4.4 pg/ml).

Métodos estadísticos

Se utilizó el análisis estadístico del programa Epi Info versión 6.

Resultados

Niveles séricos de Inmunoglobulinas (Igs)

Se midieron los niveles séricos de Igs G, A y M al momento del diagnóstico previo al tratamiento con GEV en 22 pacientes. Los rangos y medias en mg/dl fueron los siguientes: IgG: 335-2536 (\bar{x} : 1065), IgA: 40-697 (\bar{x} : 158) e IgM: 58-217 (\bar{x} : 141).

2/22 pacientes presentaron aumento simultáneo de los 3 isotipos G, A y M. Se observó aumento de IgG en 6 pacientes, de IgA en 9 y de IgM en 7. En 3 pacientes se detectó hipogamaglobulinemia G y en otro hipogamaglobulinemia A (Tabla 1).

Niveles séricos de complemento

Se midieron los niveles séricos de C3 y C4 en 22 pacientes al momento del diagnóstico. Los rangos y medias en mg/dl fueron los siguientes: C3: 80-215 (\bar{x} : 152) y C4: 7-56 (\bar{x} : 30).

11/22 pacientes presentaron niveles elevados de C3 y 7/22 niveles elevados de C4. 5/22 presentaron aumento simultáneo de ambos componentes. Sólo 2 pacientes presentaron disminución de una de las fracciones de complemento: C3 (1/22) y C4 (1/22) (Tabla 1).

Autoanticuerpos

Se detectó la presencia transitoria de FAN de bajo título en 1/23 pacientes. Los anticuerpos ANCA fueron negativos en los 23 pacientes evaluados.

TABLA 1.— Niveles séricos de IgG, IgA, IgM y fracciones C3 y C4 de complemento en 22 pacientes con enfermedad de Kawasaki al momento del diagnóstico

	Rango mg/dl	Media mg/dl	Normal* n	Aumentado* n	Disminuido* n
IgG	335-2536	1065	13	6	3
IgA	40-697	158	12	9	1
IgM	58-217	141	15	7	0
C3	80-217	152	10	11	1
C4	7-56	56	14	7	1

* Normal: entre -2 y +2 DS, aumentado: > 2 DS y disminuido: < 2 DS de la media para edad; rangos normales de C3: 90-150 mg/dl y C4: 15-30 mg/dl, en referencia a la Tabla de Concentraciones séricas de inmunoglobulinas y fracciones de complemento C3 y C4 en 200 niños sanos de entre 1 mes y 16 años de edad del Laboratorio de Inmunología del Hospital de Niños R. Gutiérrez (1998).

TABLA 2.— Distribución de las subpoblaciones linfocitarias en valores relativos y absolutos en pacientes con enfermedad de Kawasaki al momento del diagnóstico

	n	Rango	Media	Normal*	Aumentado*	Disminuido*
				n	n	n
CD3%	25	27-86	60	10	1	14
CD3/mm ³ >3	21	518-4000	2148	12	0	9
CD4%	25	15-71	38	14	4	7
CD4/mm ³ >3	21	258-2840	1433	10	1	10
CD8%	25	11-42	21	23	1	1
CD8/mm ³ >3	20	271-2339	769	12	1	7
CD20%	22	5-37	21	11	11	0
CD20/mm ³ >3	18	87-1934	828	7	6	5
CD56%	22	1-21	10	20	0	2
CD56/mm ³ >3	18	97-690	358	12	1	5
HLA-DR%	24	10-76	26	15	9	0
CD25%	22	3-36	12	5	17	0

* Normal: entre p25-75, aumentado: >p75 y disminuido: <p25 de la mediana para edad, en referencia a las tablas de tamaños relativo y absoluto de las subpoblaciones linfocitarias según rango etario del laboratorio de Inmunología del Hospital de Pediatría J. P. Garrahan

Subpoblaciones linfocitarias

Se analizaron las subpoblaciones linfocitarias en 25 pacientes al momento del diagnóstico.

9/21 pacientes presentaron linfopenia T en valores absolutos con disminución de linfocitos CD4+ y CD8+. Sólo 1/21 mostró recuento absoluto de CD4+ aumentado, aunque valores porcentuales elevados de CD4+ se vieron en 4 pacientes.

La población de linfocitos B (CD20+) mostró expansión porcentual en 11/22 pacientes, mientras que en valores absolutos sólo en 6 pacientes.

El porcentaje de CD25 fue elevado en 17/22 pacientes.

Las células NK y los porcentajes de HLA DR fueron normales en la mayoría de los pacientes evaluados (Tabla 2).

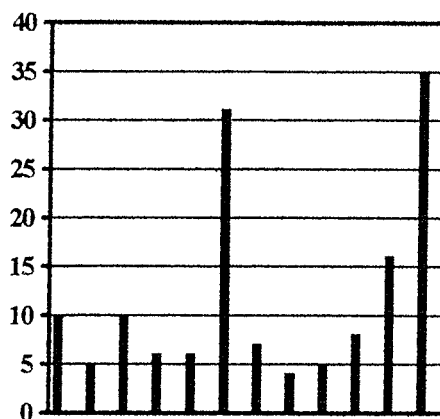
Niveles séricos de TNF α

Los valores séricos de TNF α medidos en 12 pacientes al momento del diagnóstico se presentaron en un rango de 4-35 pg/ml (mediana: 8 pg/ml). 2/12 pacientes presentaron valores elevados (Fig. 1).

Citoquinas intracitoplasmáticas

Se evaluó la presencia de citoquinas intracitoplasmáticas en células mononucleares periféricas en 15/26 pacientes, al momento del diagnóstico y a los 5° y 30° días post-tratamiento con GEV. La medición se realizó en

Pg/ml



Rango: 4-35 pg/ml; Mediana: 8 pg/ml
Valor máximo hallado en el grupo control: 15 pg/ml

Fig. 1.— Niveles séricos de TNF α en 12 pacientes con enfermedad de Kawasaki en etapa aguda

células en condiciones basales, sin el agregado de estímulos externos, ya que en el período agudo de esta enfermedad existe activación celular inmune.

Se analizó la presencia de TNF α e IL1 β en la población de monocitos elegida por FSC y SSC y de IL2 e IFN γ en linfocitos CD4+, sin hallarse un patrón constante (Tabla 3).

TABLA 3.- Citoquinas intracitoplasmáticas en células mononucleares periféricas por citometría de flujo en pacientes con enfermedad de Kawasaki, al diagnóstico (día 1°) y post-tratamiento con GEV (días 5° y 30°) y su correlación con compromiso cardiovascular

Pacientes	días	% TNF α monocitos	% IL1 β monocitos	% IL2 CD4+	% IFN γ CD4+	Compromiso cardiovascular
CS	1°	0	0	3	nr	No
	5°	0	0	0	50	
	30°	0	nr	4	nr	
LY	1°	0	0	0	nr	No
	5°	0	16	0	7	
	30°	0	0	0	31	
ChF	1°	0	0	0.3	9	No
	5°	0	0	0	6	
	30°	0	2	0	nr	
VC	1°	0	0	0	nr	Crónico: Estenosis coronaria derecha
	5°	1	0	0	nr	
	30°	0	4	0	nr	
BB	1°	0	0	0	3	Agudo: Refringencia coronaria derecha en ecocardiograma Crónico: Estenosis coronaria derecha
	5°	0	18	0	nr	
	30°	35	2	0	nr	
GK	1°	0	3	0.3	nr	No
	5°	0	0	0	nr	
	30°	nr	nr	nr	nr	
BJ	1°	0	0	nr	nr	No
	5°	0	16	nr	nr	
	30°	1	31	nr	nr	
GJ	1°	0	14	nr	nr	No
	5°	0	0.85	nr	nr	
	30°	0	5	0.2	nr	
ZA	1°	nr	0	0	6.7	Agudo: Refringencia coronaria derecha en ecocardiograma Crónico: Estenosis coronaria derecha
	5°	0	nr	7	5	
	30°	62	21	0.6	0.6	
SJM	1°	0.14	nr	0	2.2	Agudo: Refringencia coronaria en ecocardiograma y miocarditis
	5°	0	nr	1.67	0	
MM	1°	1.8	nr	0	0	No
	5°	nr	nr	2.6	0	
	30°	nr	nr	0	0	
SJ	1°	0	nr	0	0	No
RP	1°	nr	nr	0.12	6	No
	5°	nr	nr	0	7.2	
	30°	nr	nr	0	0.24	
MN	1°	4	nr	0	2.2	No
	5°	0	nr	1.2	nr	
	30°	7	nr	3	3.3	
NJP	1°	0	nr	0	1	No
	5°	nr	nr	nr	nr	
	30°	0.2	nr	nr	nr	

nr: no realizado

Rangos y (mediana) de porcentajes de citoquinas intracitoplasmáticas sobre las mismas poblaciones celulares en 10 dadores sanos de Hemoterapia: TNF α : 0-13 (0); IL1 β : 0-4 (0); IFN γ : 0-8 (0); IL2: 0-0.6 (0)

Discusión

Los objetivos de nuestro trabajo consistieron en definir con los datos obtenidos en el laboratorio inmunológico el perfil de nuestra población e investigar factores que fueran predictivos o pronóstico de daño cardiovascular.

Los hallazgos inmunológicos históricamente descritos durante la fase aguda de este síndrome eran: hipergamaglobulinemia de los 3 isotipos (G, A y M), activación policlonal de linfocitos B, expansión de linfocitos T CD4+ activados con descenso de los CD8+, aumento del receptor soluble de IL2 y aumento de los niveles séricos de citoquinas proinflamatorias. De esta serie, un solo paciente presentó este perfil de laboratorio completo, los restantes casos mostraron patrones variables, coincidiendo con los hallazgos publicados por diferentes grupos hasta la actualidad, lo que demuestra la heterogeneidad de esta enfermedad en distintas poblaciones^{1, 2, 11, 17, 18}.

11/22 pacientes presentaron hipergamaglobulinemia de algún isotipo, principalmente a expensas de IgA, que mostró los mayores rangos de aumento, llegando en algunos casos a cuadruplicar los niveles normales. Se han encontrado un número considerable de células B productoras de IgA en la adventicia de las paredes vasculares en pacientes con enfermedad de Kawasaki. Su presencia en el tejido vascular es inusual, por lo que se plantea que la aumentada producción de inmunoglobulinas en esta enfermedad no sería una simple activación policlonal inespecífica. El antígeno ingresado a través de la mucosa respiratoria o gastrointestinal estimularía a células B locales productoras de IgA, las que entrarían a la circulación y migrarían a las paredes vasculares. Aún se desconoce la importancia de estos hallazgos y se requieren mayores investigaciones al respecto que podrían ayudar en el conocimiento de la fisiopatogenia y por ende a mejorar el pronóstico¹⁹.

El elemento más constantemente hallado por nosotros fue el elevado porcentaje de células CD25+ periféricas en 17/22 pacientes (77%). Este marcador corresponde a la cadena alfa del receptor de IL2, su aumento se relaciona con activación linfocitaria como ocurre en esta enfermedad. Esto induce a pensar en un sistema inmune activado ante una noxa, que lleva a un estado disregulatorio.

No podemos explicar la linfopenia T encontrada en 9 pacientes, en el contexto de un sistema inmune activado; en el seguimiento posterior estos pacientes recuperaron niveles normales de linfocitos T periféricos, excepto uno que presentó varicela y se podría suponer que la linfopenia se mantuvo por esta razón.

Durante el monitoreo de las citoquinas intracitoplasmáticas, observamos en 2/16 pacientes evaluados, la presencia de porcentajes elevados de TNF α e IL1 β en monocitos periféricos a los 30 días posteriores al trata-

miento con GEV. Ambos presentaron el cuadro clínico completo y refringencia coronaria en el ecocardiograma en el período agudo, tuvieron excelente respuesta al tratamiento con GEV con remisión completa de los síntomas y signos agudos, pero evolucionaron hacia la estenosis coronaria. La presencia de estas citoquinas al día 30° de evolución nos induce a pensar en la persistencia de un estado inflamatorio a pesar del tratamiento inmunomodulador y de la ausencia de signos clínicos y de reactantes de fase aguda. Si bien son datos aislados, nos parece interesante continuar evaluando las citoquinas proinflamatorias. No pudimos establecer un perfil de citoquinas para definir un patrón Th1/Th2. Se describen en la etapa aguda de la enfermedad de Kawasaki niveles séricos de TNF α mayores a 300 pg/ml, similares a los encontrados en cuadros de reacción inflamatoria sistémica (SIRS) relacionada a sepsis y politraumatismos severos, llegando en algunos casos a superar los 1000 pg/ml^{20, 21}. Nuestro grupo de pacientes, aun con un cuadro clínico florido, presentó valores bajos: sólo en 2 casos se detectaron niveles 4 veces mayores que la media del resto (31 y 35 pg/ml), pero sin llegar a los descritos en la literatura. Estos 2 pacientes no presentaron un comportamiento clínico distintivo y no tuvieron compromiso coronario. Estos hallazgos quizá se deban a diferencias genéticas en la producción de TNF α ²².

En resumen, los hallazgos de la evaluación inmunológica han sido variados sin encontrarse un patrón característico, lo que coincide con otros autores, y manifiesta la heterogeneidad del cuadro. No se detectaron autoanticuerpos y no se encontró ningún marcador inmunológico al diagnóstico que sea predictivo o pronóstico de enfermedad cardiovascular.

Agradecimiento: Agradecemos al Laboratorio Purissimus su colaboración para llevar a cabo este trabajo, suministrando los materiales necesarios para la realización del mismo, así como el aporte de la Gamaglobulina endovenosa para garantizar el tratamiento de los pacientes que ingresaron al estudio.

Bibliografía

1. Melish ME, Hicks RV. Kawasaki Syndrome: clinical features, pathophysiology and therapy. *J Rheum* 1990; 17: 2-10.
2. Leung DYM. Kawasaki disease. *Curr Op Rheumatol* 1993; 5: 41-50.
3. Yanagawa H, Yashiro M, Nakamura Y, et al. Epidemiologic pictures or Kawasaki disease in Japan: from Nationwide incidence survey in 1991 and 1992. *Pediatrics* 1995; 95: 475-9.
4. Vainstein E, Roccatagliata G. Enfermedad de Kawasaki: a propósito de la experiencia de los hospitales Ricardo Gutiérrez y Juan P. Garrahan. *Rev Htal de Niños* 1990; 32: 2.
5. Vainstein E, Sardella A, Leggire L, et al. Criterios de diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Kawasaki. *Rev Htal de Niños* 1996; 36: 38.

6. Shulman S, Melish M, Inoue O, et al. Immunoglobulin allotypic markers in Kawasaki disease. *J Pediatr* 1993; 122: 84-6.
7. Yuang Lin Ch, Chin Lin Ch, Hwuang B, et al. Serial changes of serum interleukin-6, interleukin-8 and tumor necrosis factor alpha among patients with Kawasaki disease. *J Pediatr* 1992; 121: 924-6.
8. Sato N, Sagawa K, Sasaguri Y, et al. Immunopathology and cytokine detection in the skin lesions of patients with Kawasaki disease. *J Pediatr* 1993; 122: 198-203.
9. Eberhard A, Andersson U, Laxer R, et al. Evaluation of the cytokine response in Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 199-203.
10. Furukawa S, Matsubara T, Jujoh K, et al. Peripheral blood monocyte/macrophages and serum tumor necrosis factor in Kawasaki disease. *Clin Immunol Immunopathol* 1988; 48: 247-51.
11. Leung D, Chu E, Wood N, et al. Immunoregulatory T cell abnormalities in Mucocutaneous lymph node syndrome. *J Immunol* 1983; 130: 2002-4.
12. Yanagawa H, Yashiro M, Nakamura Y, et al. Iv gamma globulin treatment of Kawasaki disease in Japan: results of a nationwide survey. *Acta Paediatr* 1995; 84: 765-8.
13. Newburger J, Takahashi M, Beiser A, et al. A single intravenous infusion of gamma globulin as compared with four infusions in the treatment of acute Kawasaki syndrome. *N Engl J Med* 1991; 324: 1633-9.
14. Suzuki H, Shigeru U, Tone S, et al. Effects of immunoglobulin and gamma-interferon on the production of tumor necrosis factor- α and interleukin-1 β by peripheral blood monocytes in the acute phase of Kawasaki disease. *Eur J Pediatr* 1996; 155: 291-5.
15. Leung D. Kawasaki syndrome: immunomodulatory benefit and potential toxin neutralization by intravenous immune globulin. *Clin Exp Immunol* 1996; 104 (suppl. 1): 49-54.
16. Burns J, Capparelli E, Brown J, et al. Intravenous gamma-globulin treatment and retreatment in Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 1144-8.
17. Choi IH, Chwae YJ, Shim WS, et al. Clonal expansion of CD8+ T cells in Kawasaki disease. *J Immunol* 1997; 159: 481-6.
18. Jason J, Gregg L, Han A, et al. Immunoregulatory changes in Kawasaki disease. *Clin Immunol Immunopathol* 1997; 84: 296-306.
19. Barron K, Shulman S. Report of the National Institutes of Health Workshop on Kawasaki disease. *J Rheumatol* 1999; 26: 170-90.
20. Martin C, Boisson C, Halloun M, et al. Patterns of cytokine evolution (tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6) after septic shock, hemorrhagic shock and severe trauma. *Crit Care med* 1997; 25: 1813-9.
21. Furukawa S, Matsubara T, Jujoh K, et al. Peripheral blood monocyte/macrophages and serum tumor necrosis factor in Kawasaki disease. *Clin Immunol Immunopathol* 1988; 48: 247-51.
22. Kamizono S, Yamada A, Higuchi T, et al. Analysis of tumor necrosis factor-alpha production and polymorphisms of the tumor necrosis factor-alpha gene in individuals with a history of Kawasaki disease. *Pediatr Int* 1999; 41: 341-5.