

Síndrome nodolinfomucocutáneo de Kawasaki con múltiples aneurismas coronarios diagnosticados por ecocardiografía bidimensional y comprobados por cineangiografía de la raíz aórtica. Descripción de cinco casos.

SIMON MUÑOZ*, SAUL PEREZ, AGUSTIN ZUBILLAGA***, TOMAS SANABRIA******

* Profesor Titular, Cátedra de Clínica Cardiológica, Escuela "Luis Razetti", Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela. Coordinador, Sección de Cardiología Pediátrica, Director del Laboratorio de Ecocardiografía Pediátrica, Hospital Universitario de Caracas.

** Médico Adjunto del Servicio de Cardiología del Hospital de Niños "J. M. de Los Ríos", Caracas. Hemodinamista del Hospital Privado Centro Médico de Caracas.

*** Profesor Agregado, Cátedra de Pediatría, Escuela "Luis Razetti", Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela.

**** Médico Adjunto del Departamento de Hemodinamia del Hospital Universitario de Caracas. Hemodinamista del Hospital Privado Centro Médico de Caracas.

Trabajo recibido para su publicación: 10/84 Aceptado: 2/85

El síndrome nodolinfomucocutáneo (SNLMC) fue inicialmente descrito por Kawasaki en Japón en 1967. Inicialmente fue considerado como una enfermedad de base étnica. Sin embargo se han descrito varios centenares de casos en Asia, Europa, Estados Unidos y Canadá, en pacientes de raza diversa. Se trata de un cuadro febril prolongado, con diversas manifestaciones mucocutáneas, adenopatías cervicales y severas lesiones cardiovasculares: pericarditis, miocarditis, arteritis y formación de aneurismas coronarios, potencialmente fatales. Se presentan los 5 primeros casos de SNLMC descritos en Venezuela, con lesiones cardíacas inequívocamente demostradas en vida. El rango de edad estuvo comprendido entre 5 y 21 meses; 3 pacientes fueron del sexo femenino y 2 del sexo masculino. Todos llenaron cinco o más criterios de la Guía Diagnóstica del Comité Japonés de Investigación del SNLMC. Todos presentaron lesiones de las arterias coronarias que fueron de cuatro tipos, en forma aislada o combinada: 1) aneurisma sacular: 4 casos; 2) dilatación segmentaria: 1 caso; 3) engrosamiento parietal sin dilatación: 1 caso; 4) obstrucción de la luz arterial de grado variable: 2 casos. El ecocardiograma bidimensional demostró, en forma no invasiva, las lesiones de las arterias coronarias en su porción proximal, utilizando cortes transversales en posición paraesternal (al nivel de la raíz aórtica) y cortes parafrontales en la posición subcostal. Las lesiones coronarias fueron demostradas en detalle mediante cineangio-

grafía a nivel de la raíz aórtica. Se encontraron, además, otras lesiones cardiovasculares: pericarditis, 4 casos; miocarditis, 3 casos; aneurismas de otras arterias, 2 casos. En 2 casos hubo evidencia clínica, electrocardiográfica y enzimática de infarto miocárdico agudo, siendo uno de ellos fatal. Se encontró una elevada asociación entre los siguientes hallazgos clínicos, electrocardiográficos o de laboratorio y la presencia de lesiones arteriales coronarias: 1) fiebre con 16 días o más de duración; 2) velocidad de eritrosedimentación globular mayor de 60 mm/hora; 3) biperleucocitosis mayor de 25.000 por mm³; 4) trombocitosis; y 5) ondas Q patológicas en el electrocardiograma. Uno de los pacientes falleció como consecuencia de un infarto miocárdico agudo (20%). Los demás viven tras períodos de observación entre 4 y 18 meses, con tratamiento antitrombótico a base de aspirina sola o aspirina + dipiridamol.

En 1967 Kawasaki^{1,2} describió en Japón por primera vez un cuadro clínico no reconocido hasta entonces en una serie de lactantes y niños pequeños. Este síndrome se caracterizó por un cuadro febril, con adenopatías cervicales y lesiones cutáneas y mucosas, y fue designado con el nombre de "síndrome nodolinfomucocutáneo" (SNLMC). Inicialmente, la enfermedad se consideró de base étnica y de evolución benigna. En 1972 se creó en Japón un Comité Nacional de Investigación del

SNLMC, el cual realizó una encuesta epidemiológica y clínica en todo el país. Como resultado de la misma, se elaboró una Guía Diagnóstica, que sirve de base para su reconocimiento (Tabla 1).³ Dicha Guía establece una serie de "síntomas principales" y una de "otros síntomas y hallazgos significativos", entre los cuales figura la lesión cardíaca bajo la designación de "miocarditis y especialmente pericarditis". Los estudios anatomopatológicos llevados a cabo por Tanaka y colaboradores en pacientes fallecidos (casi todos en forma súbita) con un cuadro clínico que llenaba los criterios de la Guía Diagnóstica, revelaron la frecuente presencia de arteritis de las arterias coronarias y de otras arterias de similar calibre, con formación de aneurismas.⁴ En un estudio epidemiológico realizado en Tokio por Yanagawa y colaboradores en 1977, se encontró una historia de SNLMC en una proporción de 1 por mil entre los escolares encuestados,

Tabla 1

Guía Diagnóstica del SNLMC

Comité de Investigación del Ministerio de Salud del Japón (1972)³

El SNLMC es una enfermedad de etiología desconocida que afecta frecuentemente a lactantes y preescolares por debajo de los 5 años. Los síntomas pueden ser clasificados en dos categorías: síntomas principales y otros síntomas significativos.

A. Síntomas principales:

- 1) Fiebre de etiología desconocida de 5 días o más de duración.
- 2) Conjuntivitis bilateral.
- 3) Cambios en los labios y en la cavidad oral:
 - 1) Sequedad, enrojecimiento y fisura labial.
 - 2) Protuberancia de las papilas gustativas (lengua de fresa).
 - 3) Enrojecimiento difuso de la mucosa oral y faringe.
- 4) Cambios a nivel de las extremidades:
 - 1) Enrojecimiento de las palmas y plantas (estado inicial).
 - 2) Edema duro (estado inicial).
 - 3) Descamación de la punta de los dedos (estado convaleciente).
- 5) Exantema polimorfo del tronco sin vesículas o costras.
- 6) Adenopatías cervicales no purulentas de 1,5 cm o más de diámetro.

Por lo menos cinco de estos criterios deben estar presentes para diagnosticar SNLMC.

B. Otros síntomas o hallazgos significativos:

- 1) Carditis, especialmente miocarditis y pericarditis.
- 2) Diarrea.
- 3) Artralgia o artritis.
- 4) Proteinuria y aumento de leucocitos en el sedimento urinario.
- 5) Cambios hematológicos:
 - 1) Leucocitosis con desviación a la izquierda.
 - 2) Discreta disminución de los eritrocitos y la hemoglobina.
 - 3) Aumento de la velocidad de sedimentación.
 - 4) Proteína C reactiva positiva.
 - 5) Aumento de la alfa 2 globulina.
 - 6) Trombocitosis.
 - 7) ASTO negativo.
- 6) Cambios ocasionalmente observados:
 - 1) Meningitis aséptica.
 - 2) Discreta ictericia y elevación de las transaminasas.
 - 3) Colecistitis.

con un 6% de lesión cardíaca y/o coronaria y una mortalidad (casi enteramente de origen cardiovascular⁵) de alrededor de 2,6% en toda la población afectada. La mayor frecuencia de la enfermedad ocurre alrededor del año de edad y los casos registrados, en su gran mayoría, son menores de 4 años.⁵

La lesión anatomopatológica básica es un proceso inflamatorio, con infiltración celular linfomononuclear, con pancarditis y panarteritis de las arterias coronarias y otras arterias musculoelásticas de similar calibre, alteraciones proliferativas de la íntima arterial y ausencia de necrosis fibrinoide. Este proceso sigue una evolución en etapas sucesivas, desde la inflamación aguda hasta la etapa cicatricial. La panarteritis se traduce frecuentemente en la formación de aneurismas arteriales.^{5,6} Está firmemente determinado que se trata de una enfermedad diferente de la periarteritis nudosa tipo Kussmaul-Mayer y aún se discuten sus relaciones de similitud o identidad con la periarteritis nudosa infantil.⁷ En algunos casos, se ha descrito el hallazgo de regurgitación mitral como consecuencia de la carditis.^{3,4}

Con la finalidad de conocer si esta nueva enfermedad existía fuera del Japón, así como la frecuencia con la que se presentaba, se constituyó un Grupo de Estudio Epidemiológico, el cual llevó a cabo una encuesta internacional. En el informe publicado en 1979, la misma había registrado 73 casos en 12 países (Tabla 2).⁴ En los Estados Unidos (no incluido en esta encuesta) se han ido acu-

Tabla 2

Encuesta internacional sobre el SNLMC (exceptuando EE.UU.), 1979⁴

Países	Nº registrados			SNLMC definitivo			Muertes		
	V.	H.	Total	V.	H.	Total	V.	H.	Total
Australia	6	6	12	6	4	10	1	0	1
Bélgica	1	3	4	1	3	4	0	0	0
Canadá	1	1	2	0	1	1	0	0	0
Dinamarca	2	1	3	2	1	3	1	0	1
Inglaterra	4	2	6	3	2	5	2	1	3
Francia	15	4	19	14	4	18	2	1	3
Hungría	3	9	12	3	8	11	0	0	0
Italia	6	1	7	6	1	7	0	0	0
Kuwait	3	0	3	0	0	0	0	0	0
Holanda	2	1	3	2	1	3	0	0	0
Suiza	1	0	1	1	0	1	1	0	1
Turquía	1	0	1	1	0	1	0	0	0
Total	45	28	73	42	25	67	7	2	9

mulando descripciones de casos con SNLMC.^{8,9} Aunque estos estudios epidemiológicos demuestran que la enfermedad puede presentarse en sujetos de razas no orientales, su elevada prevalencia en Japón, en comparación con otros países, sugiere una predisposición étnica; y estudios con determinación de antígenos de histocompatibilidad del sistema HLA¹⁰ han demostrado una elevada asociación del SNLMC con el antígeno HLA-BW22J2, lo que sugiere la existencia de una predisposición genética ligada al sistema antigénico HLA.

En el presente trabajo se presentan los cinco primeros casos cuyo diagnóstico definitivo en vida se establece en Venezuela, en base a la exploración cardiovascular; se destaca el valor del ecocardiograma bidimensional para el diagnóstico no invasivo de las lesiones cardíacas (miocarditis, pericarditis), así como de los aneurismas y otras lesiones coronarias; se señalan hallazgos en el ecocardiograma modo M, no descritos hasta ahora; y se enfatiza la necesidad de la cineangiografía selectiva para reconocer las lesiones distales del árbol arterial coronario y las de otros territorios arteriales.

PACIENTES Y METODO

Se estudiaron 5 pacientes cuyo rango de edad fue de 5 a 21 meses. Tres eran del sexo femenino y dos del sexo masculino. Dos eran de raza caucásica y tres de raza mestiza (caucásica-indígena; uno, además, con ascendiente chino). Dos entre ellos, del sexo femenino, eran primas en segundo grado, por línea materna, una con un abuelo chino por la línea paterna; viviendo en ciudades distintas, desarrollaron casi simultáneamente el SNLMC.

Todos los pacientes fueron referidos para estudio cardiovascular por la aparición de algún síntoma o signo, clínico o radiológico, atribuible al aparato cardiovascular. Por este motivo, se trata de una serie seleccionada, que no permite sacar conclusiones relativas a la frecuencia de lesiones cardíacas y coronarias en los pacientes con SNLMC.

A todos los pacientes se les practicó examen físico cardiovascular, telerradiografía de tórax seriada, electrocardiogramas seriados, ecocardiograma modo M y bidimensional, cateterismo cardíaco, cineventriculografía izquierda y cineangiografía selectiva en la raíz aórtica, así como a nivel del arco aórtico, en la emergencia de ambas arterias subclavas, en la aorta abdominal a la altura de las arterias renales y a nivel de la emergencia de ambas arterias ilíacas. El estudio ecocardiográfico se hizo utilizando un ecocardiógrafo modelo Ekoline 20, acoplado a un módulo bidimensional modelo Eko-Sector 10, de Smith-Kline, o un modelo Mark 500 de ATL, ambos con un transductor de 3,5 MHz.

Para el estudio de las arterias coronarias por ecocardiografía bidimensional, se utilizaron dos posiciones: 1) posición paraesternal, con el transductor en el tercer espacio intercostal izquierdo y el haz ultrasónico orientado para obtener cortes transversales de la raíz aórtica; rotando y/o angulando el transductor lateralmente y en dirección ligeramente caudal para registrar la porción proximal de la arteria coronaria izquierda; u orientándolo ligeramente en sentido medial para registrar la arteria coronaria derecha. 2) Posición subcostal, con el haz ultrasónico orientado en un corte parafrenal, alto, hacia la emergencia de la aorta.

RESULTADOS

Todos los pacientes presentaron un cuadro febril, linfático y mucocutáneo, que llenaba por lo menos cinco de los criterios principales de la Guía Diagnóstica del Comité Japonés de Investigación del SNLMC.

Las Tablas 3 y 4 resumen los hallazgos más resaltantes del examen físico y del electrocardiograma, respectivamente, en el momento de la evaluación cardiovascular inicial.

La telerradiografía de tórax, en los primeros diez días del comienzo del cuadro febril, fue normal en todos los casos. Cuatro de ellos mostraron aparición de cardiomegalia de grado variable, con signos de insuficiencia cardíaca, de derrame pericárdico o de ambas manifestaciones. La Fig. 1 muestra la evolución radiológica del caso 1.

El ecocardiograma, tanto el modo M como el bidimensional, demostró la presencia de derrame pericárdico en cuatro casos. En todos, la magnitud del derrame fue discreta o moderada (Fig. 2), anterior y posterior en tres; solamente anterior y de magnitud discreta, en uno. En tres de los pacientes, la dimensión diastólica del ventrículo izquierdo estuvo por encima de lo normal para la

Tabla 3
Hallazgos más sobresalientes del examen físico cardiovascular inicial en 5 lactantes con síndrome nodolinfomucocutáneo de Kawasaki

	Edad	Sexo	IC	FC	Soplos	Otros
Caso 1	7 m	F	+	140 p/m	—	
Caso 2	6 m	F	—	102 p/m	—	Dos tumoraciones pulsátiles y expansivas, una en cada axila.
Caso 3	11 m	M	+	160 p/m	—	
Caso 4	14 m	F	—	150 p/m	—	
Caso 5	21 m	M	—	140 p/m	—	

Tabla 4
Hallazgos electrocardiográficos iniciales en 5 lactantes con síndrome nodolinfomucocutáneo de Kawasaki

	Alteraciones del ST-T	ZEI	CAI	CVI	CAD	CVD	TCVI	BL.AV
Caso 1	Elevación de ST, mm, concavidad superior, en D1, D2, AVL, V4-V6.	—	+	+	—	—	—	—
Caso 2	—	—	—	—	—	—	—	—
Caso 3	Inversión de ondas T de VI-V6	—	+	+	—	—	—	—
Caso 4	—	—	—	—	—	—	—	—
Caso 5	—	—	—	—	—	—	—	—

edad y peso, con una fracción de acortamiento del ventrículo izquierdo en el eje transversal, menor de 24%. Este elemento se consideró, en ausencia de sobrecarga hemodinámica, de presión de volumen, expresión de daño miocárdico.

Lesiones coronarias: Todos los pacientes mostraron algún tipo de lesión coronaria, demostradas por el ecocardiograma bidimensional y confirmadas por cineangiocardiógrafa selectiva en la raíz aórtica.

Tres tipos de lesiones coronarias, afectando la emergencia y el segmento proximal de una o ambas arterias coronarias, se evidenciaron claramente mediante el ecocardiograma bidimensional: 1) Aneurisma sacular (Figs. 3 y 4). 2) Dilatación segmentaria (Fig. 5). 3) Engrosamiento parietal sin dilatación (Fig. 6). Los aneurismas saculares y las dilataciones segmentarias se acompañaron de engrosamiento parietal, en todos los casos. La Tabla 5 muestra la distribución de las lesiones arteriales

coronarias proximales identificadas mediante el ecocardiograma bidimensional, en los cinco casos estudiados.

La vista ecocardiográfica más útil para la demostración de las lesiones coronarias proximales fue la paraesternal (corte transversal de la raíz aórtica) con la técnica ya descrita. En esta posición se identificaron las alteraciones de la emergencia y del segmento proximal de las arterias coronarias derecha e izquierda, en todos los pacientes (Figs. 3, 4, 5 y 6). La vista subcostal, parafrontal alta, fue útil para demostrar los aneurismas saculares de la arteria coronaria derecha (Fig. 7).

En los cortes transversales de la raíz aórtica en posición paraesternal, la morfología ecocardiográfica de las lesiones coronarias proximales fue la siguiente:

Aneurismas saculares: Estructura redondeada o fusiforme, con cavidad libre de ecos, con paredes engrosadas, de contorno interno generalmente

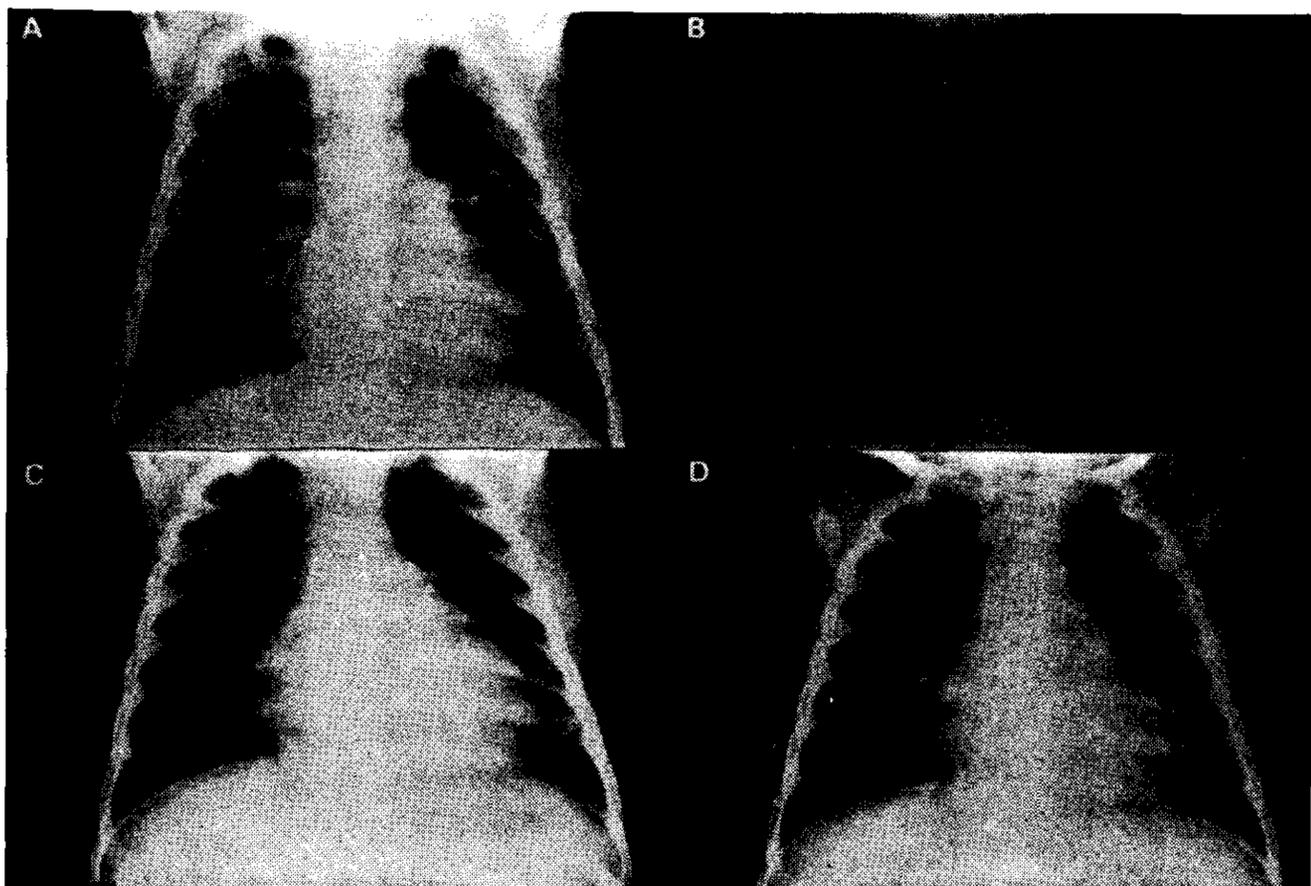


Fig. 1. Caso 1. A, B, C y D: Serie de telerradiografía de tórax en posición PA, en diferentes momentos de la evolución del cuadro agudo. A) Al comienzo del proceso febril. Corazón de tamaño normal. B) En la cuarta semana de evolución, coincidiendo con la evidencia ecocardiográfica de derrame pericárdico posterior y anterior y de dilatación del ventrículo izquierdo. C) En la sexta semana de evolución se aprecia disminución de la cardiomegalia radiológica. D) Al final del tercer mes de evolución, coincidiendo con la desaparición de los signos ecocardiográficos de derrame pericárdico. La silueta cardíaca ha vuelto a su tamaño normal.

irregular y en conexión con el círculo de la aorta. La posición correspondió aproximadamente a las 5 de la circunferencia del reloj para la arteria coronaria izquierda y aproximadamente a las 11 de la circunferencia del reloj para la arteria coronaria derecha (Figs. 3 y 4).

Dilatación segmentaria: Franco ensanchamiento de la luz arterial (diámetro mayor de 2 mm),¹² con paredes engrosadas, de borde interno irregular, pero sin pérdida del paralelismo de las paredes arteriales (Fig. 5).

Engrosamiento parietal sin dilatación: Marcado engrosamiento de las paredes arteriales, con bordes internos irregulares, pero sin pérdida del paralelismo de las paredes y sin dilatación de la luz arterial (Fig. 6).

Tabla 5
Tipos de lesiones coronarias proximales demostradas por ecocardiografía bidimensional en 5 casos de síndrome nodulinfomucocutáneo de Kawasaki

	<i>Aneurisma sacular</i>	<i>Dilatación segmentaria</i>	<i>Engrosamiento parietal</i>
Caso 1	ACD ACI	—	ACD ACI
Caso 2	ACD ACI	—	ACD ACI
Caso 3	ACD ACI	—	ACD ACI
Caso 4	—	ACI	ACI
Caso 5	—	—	ACI

ACD = arteria coronaria derecha; ACI = arteria coronaria izquierda.

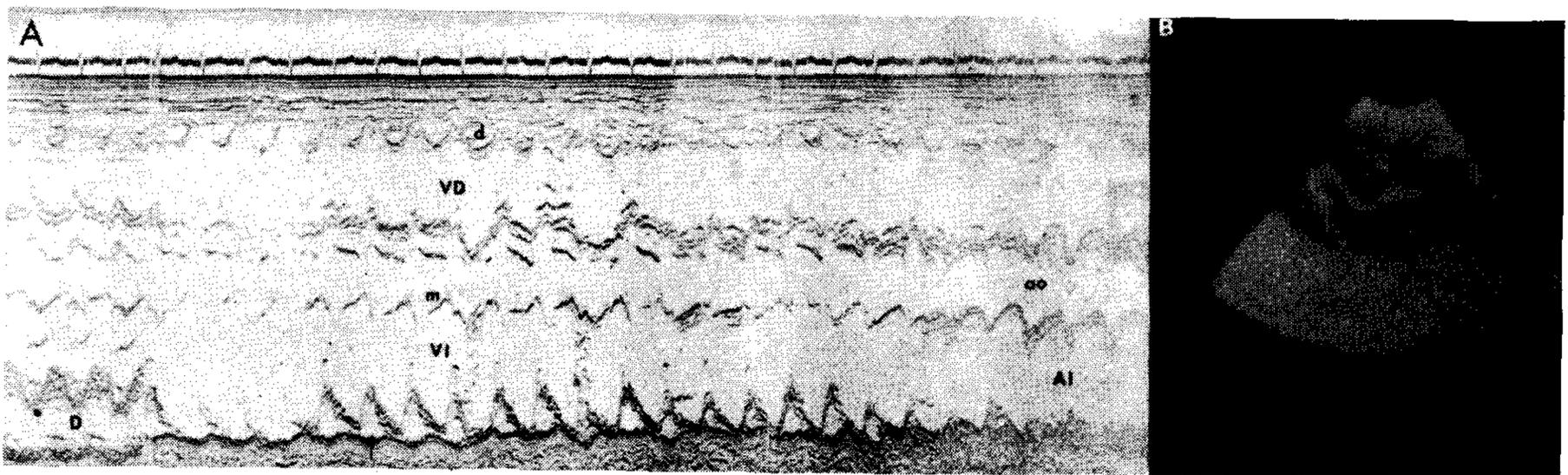


Fig. 2. Caso 2. A) Ecocardiograma modo M. Hay evidencia de derrame pericárdico posterior (D), sistolodiastólico a nivel subvalvular mitral, sólo sistólico a nivel mitral (flecha), que se agota a nivel de la unión atrioventricular; también se observa un derrame pericárdico anterior (d), de magnitud discreta. B) Ecocardiograma bidimensional. Posición paraesternal. Eje longitudinal del ventrículo izquierdo. Hay derrame pericárdico de magnitud moderada, tanto anterior (da) como posterior (dp).

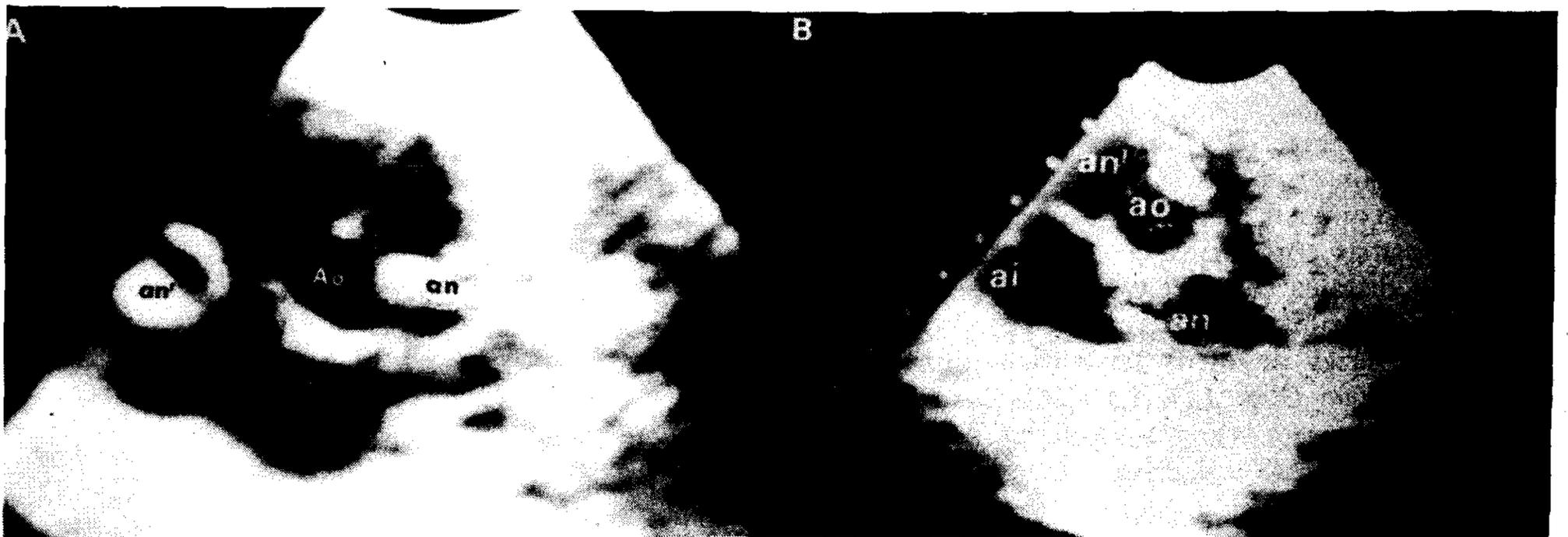


Fig. 3. A) Caso 1. Ecocardiograma bidimensional. Posición paraesternal. Corte transversal, a nivel de la raíz aórtica (Ao). Hay un aneurisma sacular en la emergencia de la arteria coronaria izquierda (an) y otro a muy pocos milímetros de la emergencia de la arteria coronaria derecha (an'). Ambos muestran engrosamiento marcado de la pared arterial. B) Caso 2. Ecocardiograma bidimensional, en la misma posición anterior. Puede observarse la raíz aórtica, cortada transversalmente (ao), un aneurisma sacular en la emergencia de la arteria coronaria izquierda (an) y otro en la emergencia de la arteria coronaria derecha (an'). Ambos con engrosamiento moderado de la pared arterial.

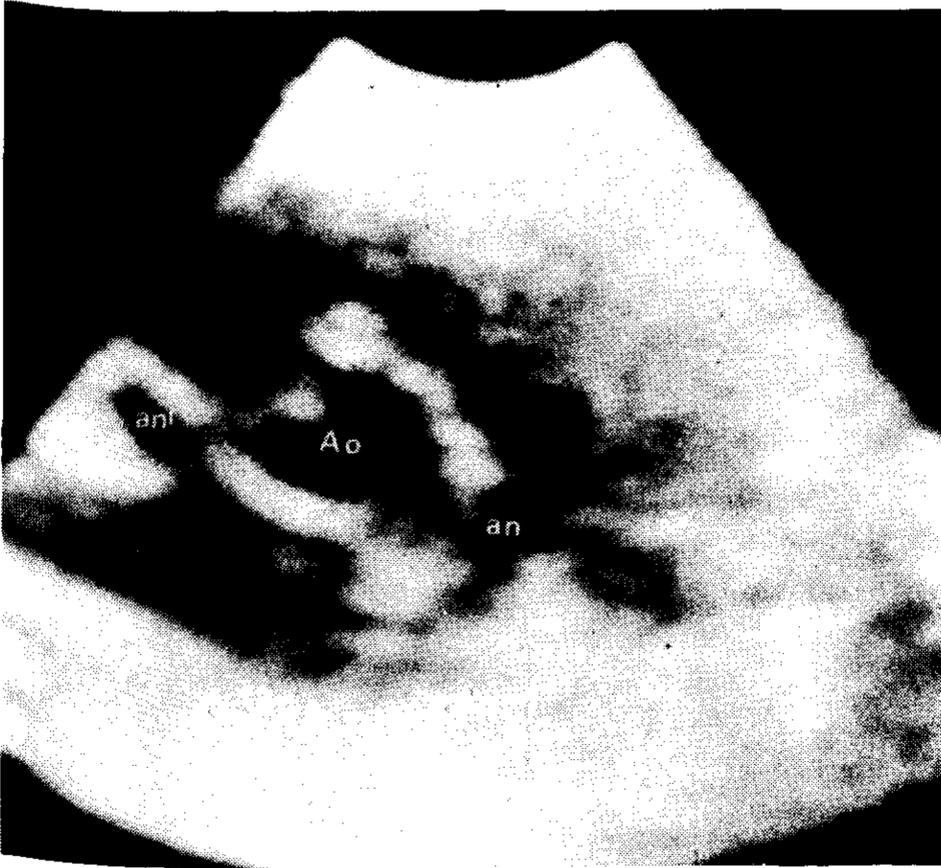


Fig. 4. Caso 3. Ecocardiograma bidimensional. Posición paraesternal. Corte transversal a nivel de la raíz aórtica (Ao). Aneurisma sacular en la emergencia de la arteria coronaria izquierda (an), con ligero engrosamiento parietal. Aneurisma en la emergencia de la arteria coronaria derecha (an'), con marcado engrosamiento de la pared arterial.

En dos de los casos, ambos con aneurisma sacular de la arteria coronaria derecha, el ecocardiograma modo M, con transductor en posición paraesternal y el haz ultrasónico orientado hacia la raíz aórtica y la aurícula izquierda, registró la presencia de ecos anormales, de carácter lineal, por delante de y paralelos a la pared aórtica anterior y con patrón de movimiento ondulante (Figs. 7B y 8). Por su localización y caracteres, este hallazgo lo consideramos sugestivo de una estructura vascular de localización anterior a la aorta, como correspondería a un aneurisma de la arteria coronaria derecha.

La cineangiografía selectiva confirmó plenamente las lesiones arteriales coronarias proximales demostradas por el ecocardiograma bidimensional y permitió reconocer, además, las siguientes lesiones: 1) Aneurismas coronarios de los segmentos intermedios y distales (Figs. 9 y 10). 2) Lesiones obstructivas arteriales coronarias (Fig. 10). 3) Aneurismas de arterias de otros territorios, distintos al árbol coronario (Fig. 11). La Tabla 6 muestra la distribución de las lesiones arteriales demostradas por cineangiografía selectiva en los cinco casos estudiados.

La Tabla 7 muestra la frecuencia con que se observaron en esta serie los hallazgos clínicos, electrocardiográficos y de laboratorio señalados por Asai y colaboradores como frecuentemente asociados a la presencia de aneurismas coronarios.



Fig. 5. Caso 4. Ecocardiograma bidimensional. Posición paraesternal. Corte transversal a nivel de la raíz aórtica. Hay una marcada dilatación del segmento proximal de la arteria coronaria izquierda (aci) con importante engrosamiento de las paredes arteriales, las cuales mantienen su paralelismo.

Tratamiento usado: En los casos 1, 2 y 4 se utilizó aspirina solamente, además del tratamiento sintomático, según el caso. La dosis inicial fue de 50 mg/kg repartidos en 3-4 tomas, por dos a tres semanas. Al pasar el período agudo febril y sinto-

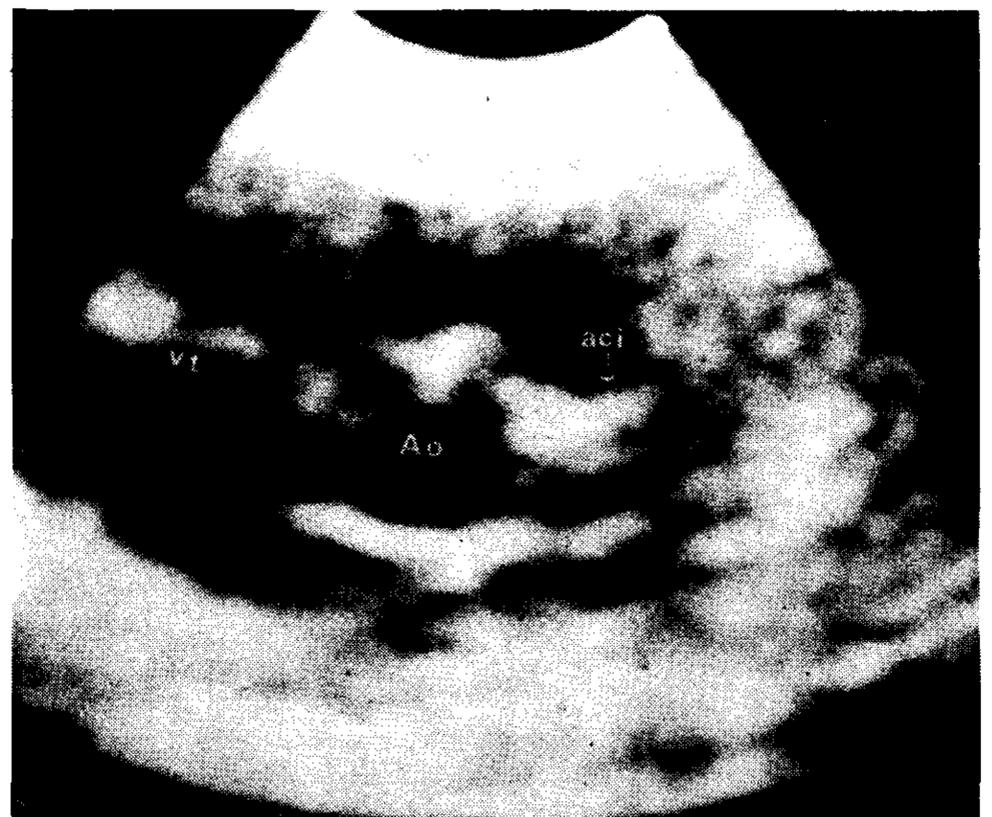


Fig. 6. Caso 5. Ecocardiograma bidimensional. Posición paraesternal. Corte transversal a nivel de la raíz aórtica. Las paredes de la arteria coronaria izquierda (aci), en su segmento proximal, están considerablemente engrosadas, pero no pierden su paralelismo. No existe dilatación de la luz arterial. VT = válvula tricúspide.

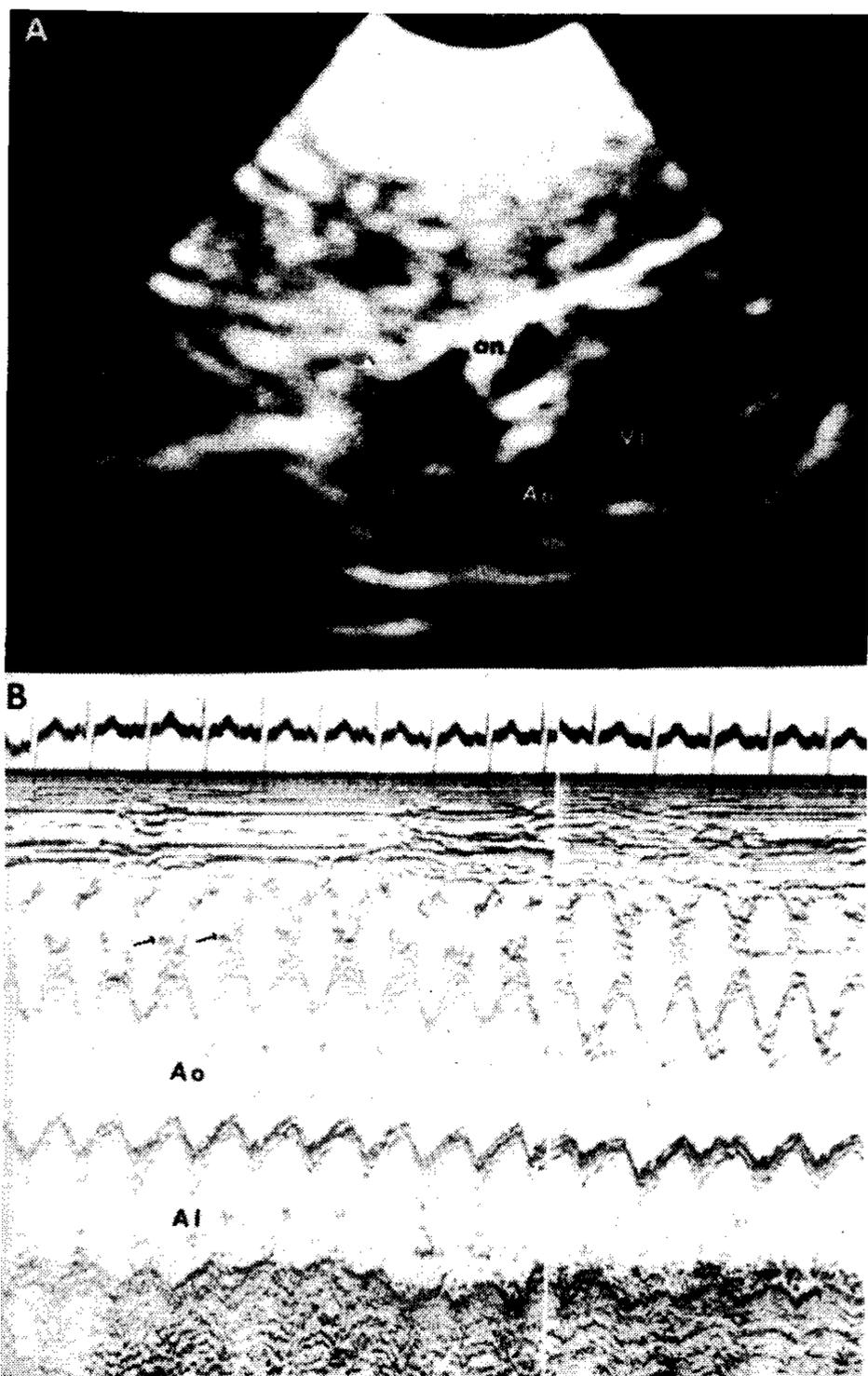


Fig. 7. Caso 2. A) Ecocardiograma bidimensional. Posición subcostal, paraesternal, orientada cefálicamente, hacia la emergencia de la aorta. Por delante de la raíz aórtica se registra una estructura sacular, de paredes gruesas, movimiento expansivo y desplazamiento cefalocaudal, correspondiente a un aneurisma en la emergencia de la arteria coronaria derecha. B) Ecocardiograma modo M, con el transductor orientado a la aurícula izquierda y la raíz aórtica. Por delante de la pared aórtica anterior se registran ecos lineales anormales, con movimiento ondulante (flechas), correspondientes a la pared yuxta-aórtica del aneurisma sacular del segmento proximal de la arteria coronaria derecha. Ao=raíz aórtica; AI=aurícula izquierda.

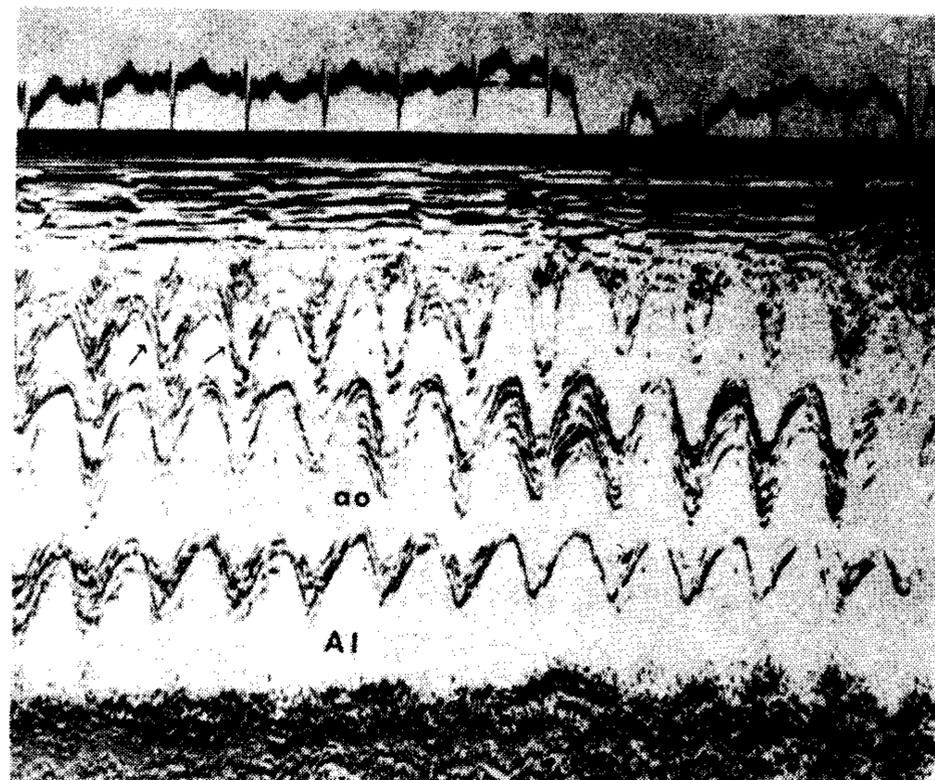


Fig. 8. Caso 1. Ecocardiograma modo M, con el transductor orientado a la aurícula izquierda (AI) y la raíz aórtica (Ao). Por delante de la pared aórtica anterior y paralela a la misma, se registra una línea de ecos de movimiento ondulante, correspondiente a la pared yuxta-aórtica de un aneurisma sacular situado en el segmento proximal de la arteria coronaria derecha. Este diagnóstico fue demostrado por el ecocardiograma bidimensional (Fig. 4) y por la cineangiografía selectiva, con inyección en raíz aórtica (Fig. 9).

agudo del infarto (manteniendo la aspirina), ajustando la dosis de acuerdo al tiempo de coagulación.

EVOLUCION

Un caso presentó, tres meses después del comienzo del cuadro febril, signos clínicos (llanto persistente, enfriamiento y palidez, signos de insuficiencia cardíaca de brusca instalación) electrocardiográficos (Fig. 12) y enzimáticos de infarto miocárdico anterolateral agudo del ventrículo izquierdo. Se agregó a su tratamiento furosemida, digoxina y heparina intravenosa, y la evolución clínica fue satisfactoria. Hubo una regresión de las manifestaciones de insuficiencia cardíaca y desaparición de las manifestaciones electrocardiográficas agudas de lesión e isquemia subepicárdica anterolateral del ventrículo izquierdo. Dos meses después, presentó de nuevo, en forma brusca, un cuadro clínico similar, falleciendo a las pocas horas con un cuadro de shock irreversible.

Otro caso presentó, dos meses después de iniciado el proceso febril, igual cuadro clínico, electrocardiográfico y enzimático de infarto miocárdico agudo del ventrículo izquierdo, de localización posteroinferior. Tratado en igual forma que el caso anterior, evolucionó satisfactoriamente y sobrevive asintomático y en buenas condiciones clínicas cinco meses después del accidente coronario agudo.

mático, la dosis se redujo a 20 mg/kg/día. En los casos 3 y 5 se utilizó la asociación de aspirina (a la misma dosis) y dipiridamol oral (5 mg/kg/día, repartido en tres dosis), como resultado de un protocolo establecido para comparación de la eficacia de ambos regímenes de tratamiento antitrombótico y antiagregante plaquetario. Los tres pacientes con insuficiencia cardíaca fueron tratados con diuréticos y digoxina. Los dos pacientes que presentaron infarto miocárdico fueron tratados, además, con heparina intravenosa durante el período

Tabla 6
Tipos de lesiones arteriales demostradas por cineangiografía selectiva en 5 casos de síndrome nodulinfomucocutáneo de Kawasaki

	<i>Aneurismas saculares coronarios proximales</i>	<i>Aneurismas coronarios distales</i>	<i>Dilatación coronaria segmentaria proximal</i>	<i>Obstrucción arterial coronaria</i>	<i>Aneurismas saculares de otros territorios arteriales</i>
Caso 1	ACD ACI	ACD (1)	—	ACD	—
Caso 2	ACD ACI	ACD (2) ACDA (1)	—	ACD	ASI (1) ASD (1) AAI (1) AAD (1)
Caso 3	ACD ACI	ACD (1)	—	—	AII (1) AID (1)
Caso 4	—	—	ACI	—	
Caso 5	—	—	—	—	

ASI = arteria subclavia izquierda; ASD = arteria subclavia derecha; AAI = arteria axilar izquierda; AAD = arteria axilar derecha; AII = arteria ilíaca primitiva izquierda; AID = arteria ilíaca primitiva derecha; ACD = arteria coronaria derecha; ACI = arteria coronaria izquierda.

Tabla 7
Presencia de "factores de riesgo mayores" para aneurismas coronarios¹¹ en 5 casos de SNLMC de Kawasaki con lesión cardíaca (Caracas, Venezuela, 1983-1984)

<i>Factor de riesgo</i>	<i>Caso 1</i>	<i>Caso 2</i>	<i>Caso 3</i>	<i>Caso 4</i>	<i>Caso 5</i>
Fiebre de más de 16 días de duración	+	+	+	+	+
Edad menor de 1 año	+	+	+	—	—
Fiebre de patrón bifásico	+	+	—	—	—
C.B. mayor de 30.000 por mm ³	+	+	— (25.000)	+	— (21.000)
VESG mayor de 60 mm/hora	+(112)	+(94)	+(74)	+(120)	+(82)
VESG elevada o PCR positiva por 30 días o más	+	—	—	+	+
Alteración bifásica de VESG o PCR	—	+	?	?	+
Ondas Q patológicas en el ECG	+	—	+	—	—
Síntomas de infarto miocárdico	+	—	+	—	—
Trombocitosis* (plaquetas por mm ³)	+(832.000)	+(650.000)	+(925.000)	+(674.000)	+(720.000)

* Factor no incluido por Asai y colaboradores.

Los otros tres casos evolucionaron satisfactoriamente, sin accidentes coronarios agudos, y sobreviven en buenas condiciones clínicas por un período de seguimiento de cinco a once meses desde el comienzo del proceso febril.

En ninguno de los cuatro sobrevivientes ha habido evidencia ecocardiográfica de regresión de los aneurismas y otras lesiones arteriales coronarias proximales. En ninguno se ha repetido el estudio cineangiográfico.

DISCUSION

Los cinco casos presentados son los primeros publicados de SNLMC de Kawasaki con aneurismas

coronarios y otras lesiones cardiovasculares que se diagnostican con certeza en vida en Venezuela y, que tengamos conocimiento, en América Latina. Tenemos conocimiento de varios casos con signos mucocutáneos sugestivos de la enfermedad, en los que no se comprobaron lesiones cardiovasculares; y de un caso con el diagnóstico clínico de periarteritis nudosa, que falleció bruscamente y en quien la necropsia demostró un hemopericardio por ruptura de un aneurisma coronario.¹³ No existe una prueba patognomónica para el diagnóstico clínico de esta enfermedad. Todos nuestros casos presentaban un cuadro general que llenaba los cinco criterios principales señalados en la Guía Diagnósti-

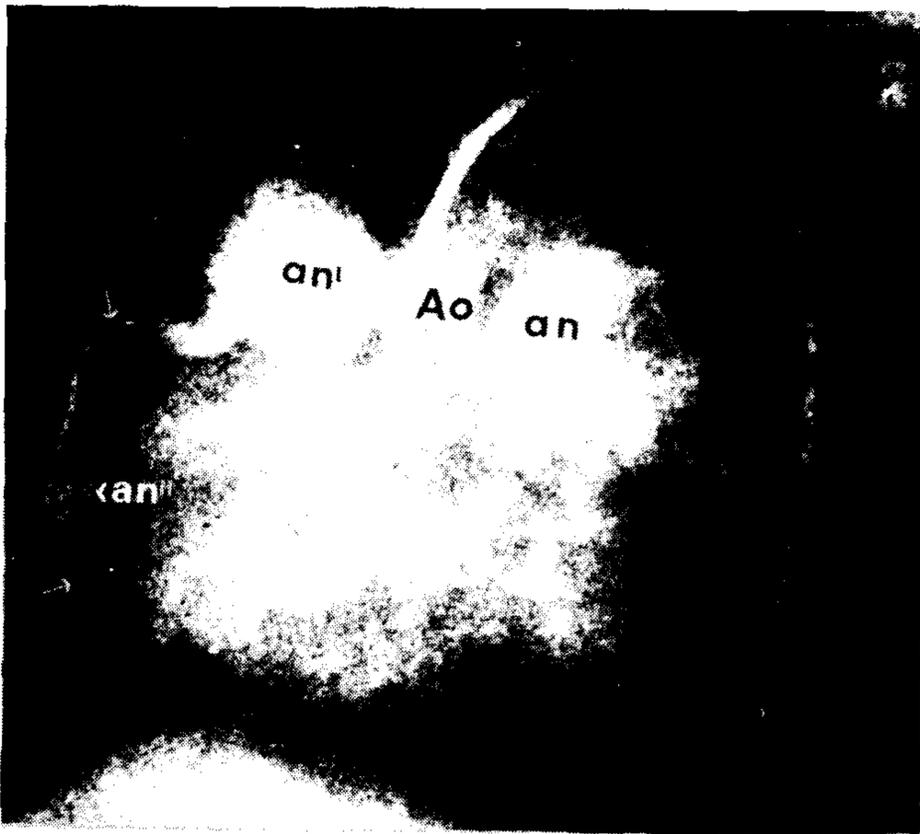


Fig. 9. Caso 1. Cineangiografía selectiva con inyección en raíz aórtica (Ao), que muestra un aneurisma grande en la emergencia de la arteria coronaria izquierda (an); otro, de similar tamaño, en la emergencia de la arteria coronaria derecha (an'). En el segmento medio de la arteria coronaria derecha hay otro aneurisma más pequeño (an''). La flecha superior señala una lesión obstructiva (75%) en la unión del segmento proximal con el segmento medio de la arteria coronaria derecha. La flecha inferior señala otra lesión obstructiva, de igual magnitud, al comienzo del segmento distal de la arteria coronaria derecha.

ca.³ La demostración inequívoca de pericarditis, miocarditis y/o aneurismas u otras lesiones de las arterias coronarias, y de otras arterias musculoesquelásticas de mediano tamaño, permitió establecer un diagnóstico de seguridad.

La enfermedad de Kawasaki tiene una alta prevalencia en el Japón;^{2, 3, 5} pero, a partir de su descripción inicial en 1967, se han ido acumulando descripciones de casos en otros países de Asia, Europa y los Estados Unidos,^{5, 8-11} en pacientes de diverso origen étnico. La demostración de esta enfermedad en un país latinoamericano es una evidencia adicional de su difusión universal. Su presentación en dos lactantes con nexos de consanguinidad, en ambientes totalmente separados, plantea la posibilidad de una predisposición genética. Desde este punto de vista es interesante señalar que, aunque el abuelo paterno de una de ellas es de raza china, el parentesco existe por la línea materna, con ausencia de elementos étnicos asiáticos en la misma.

Dado el riesgo de muerte que implican las lesiones cardiovasculares, y en particular los aneurismas y las lesiones obstructivas coronarias en el SNLMC,^{4, 5, 8, 14-17} es necesario que el pediatra tenga presente este diagnóstico en lactantes y niños pequeños con cuadro febril mayor de cinco días



Fig. 10. Caso 2. Cineangiografía selectiva con inyección en raíz aórtica (Ao), que muestra: un aneurisma en la emergencia de la arteria coronaria izquierda (an), otro en la emergencia de la arteria coronaria derecha (an'), otro en su segmento medio (an'') y otro en su segmento distal (an'''). La flecha señala una lesión obstructiva (90%) en el segmento proximal de la arteria coronaria derecha.

de duración y lesiones cutáneomucosas como las enumeradas en la Guía Diagnóstica³ (Tabla 1), para identificar oportunamente estas manifestaciones potencialmente fatales. Desde el punto de vista logístico es difícilmente practicable la conducta de hacer cateterismo cardíaco y estudio cineangiográfico en todo paciente con síntomas y signos que sugieran la sospecha del SNLMC, pues tales exploraciones no están exentas de riesgo y tienen un cos-

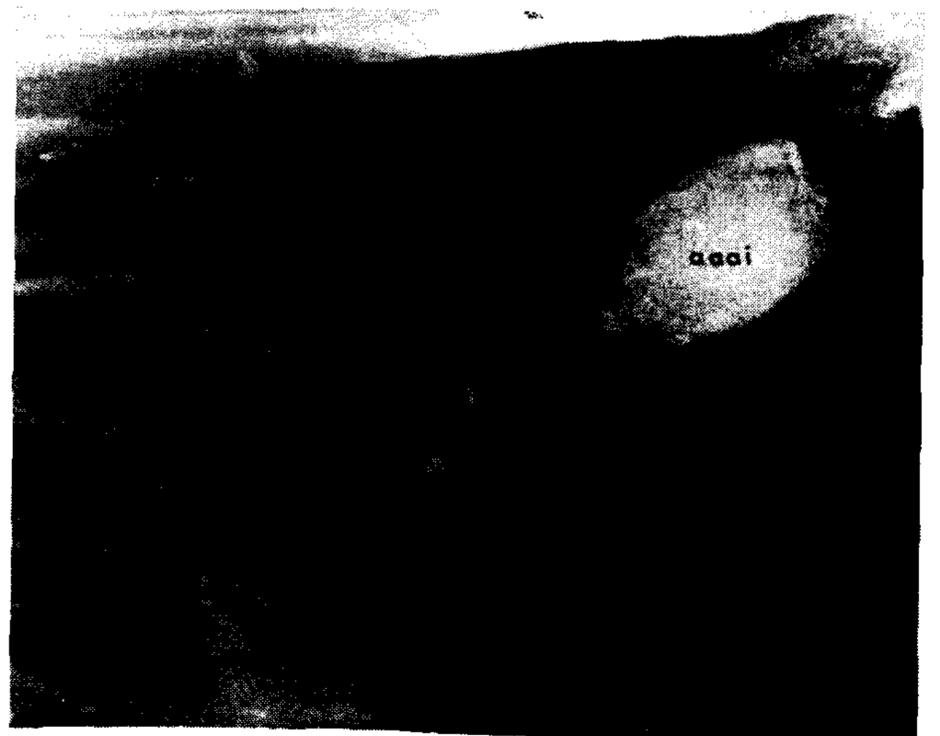


Fig. 11. Caso 2. Cineangiografía selectiva con inyección en el arco aórtico que muestra un aneurisma de moderado tamaño de la arteria subclavia izquierda (aasi); y otro de mayor tamaño en la arteria axilar izquierda (aai).

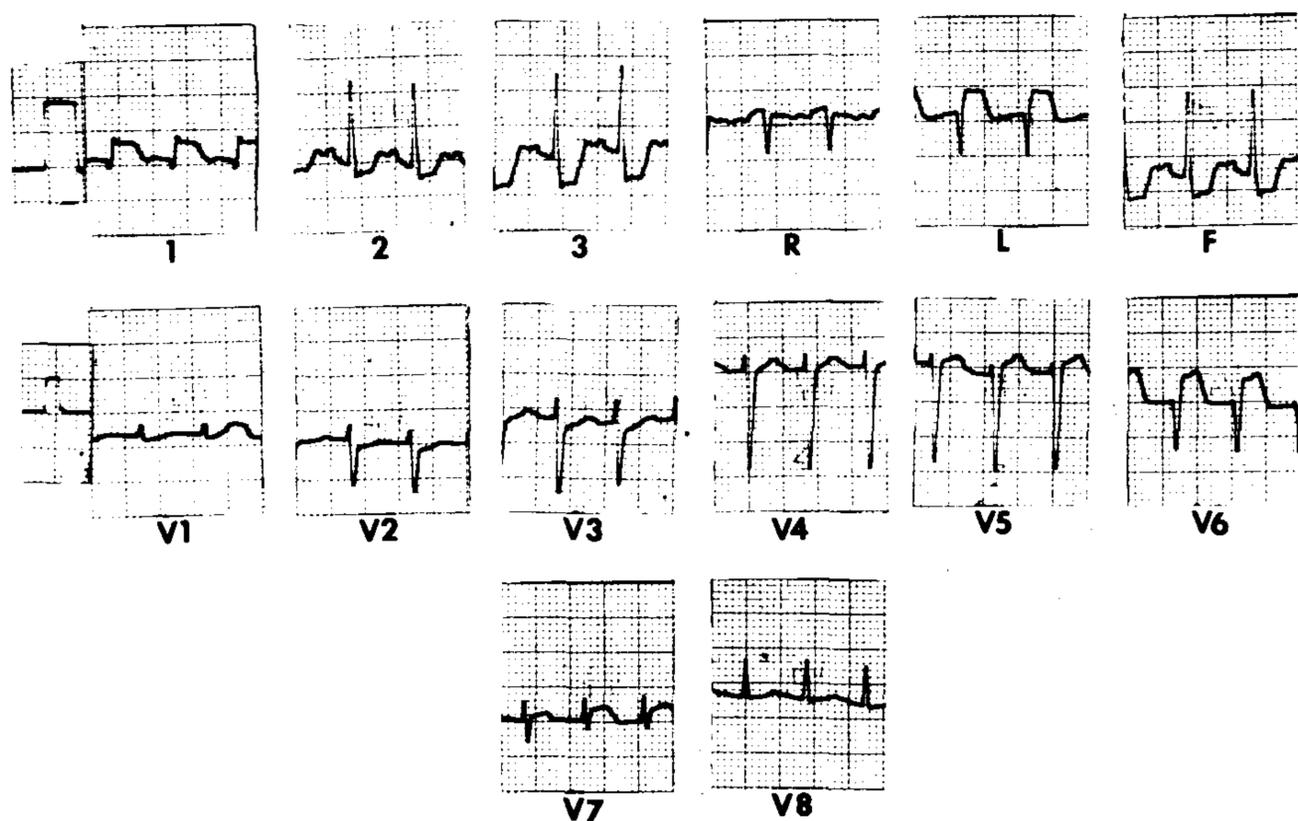


Fig. 12. Caso 1. Electrocardiograma, al comienzo del cuarto mes de evolución, registrado durante un cuadro de llanto persistente, palidez e insuficiencia cardíaca. Hay evidencia de un infarto miocárdico agudo de la pared anterolateral del ventrículo izquierdo.

to elevado. La posibilidad de establecer, por métodos no invasivos y de bajo costo, el diagnóstico preciso de las lesiones cardíacas —y en particular de las lesiones coronarias aneurismáticas— constituye, por lo tanto, una inigualable ventaja para identificar y proteger a los niños en riesgo de muerte como resultado de las lesiones cardiovasculares de esta enfermedad. La casi totalidad de las muertes registradas en la literatura son debidas a infarto miocárdico y, en mucho menor proporción, a ruptura de aneurismas.^{4, 5, 8, 14-17} En 1976, Weyman y colaboradores¹⁸ describieron la identificación del nacimiento de la arteria coronaria izquierda mediante la ecocardiografía bidimensional, utilizando la posición paraesternal, en el eje corto del ventrículo izquierdo, a nivel de las grandes arterias. Usando esta técnica, autores japoneses han identificado aneurismas en la emergencia de la arteria coronaria izquierda en pacientes con SNLMC y señalan la mayor dificultad para la identificación de lesiones aneurismáticas proximales de la arteria coronaria derecha.¹⁹⁻²¹ En los cinco casos objeto de este trabajo, utilizando la técnica detallada, pudimos demostrar la presencia de aneurismas, dilatación segmentaria y/o engrosamiento parietal en la emergencia y el segmento proximal tanto de la arteria coronaria izquierda como de la arteria coronaria derecha. Inclusive pudimos registrar simultáneamente los aneurismas de ambas arterias coronarias (Figs. 3 y 4). En tres casos, utilizando la posición subcostal, corte parafrontal alto y orientando el haz ultrasónico hacia la emergencia de la aorta, logramos registrar el aneurisma esférico de la porción proximal de la arteria coronaria derecha, por delante de dicho vaso (Fig. 7). Yoshida y cola-

boradores, en 1982, registraron aneurismas de la arteria coronaria derecha con el eco bidimensional, utilizando la posición subcostal.²² Dada la dificultad que se ha señalado para registrar los aneurismas de la arteria coronaria derecha utilizando la posición paraesternal,¹⁹⁻²¹ la posición subcostal contribuye a aumentar el potencial diagnóstico del ecocardiograma bidimensional para los aneurismas de esta localización.

El hallazgo de ecos anormales por delante de la pared aórtica anterior en el ecocardiograma modo M en pacientes con SNLMC y aneurismas coronarios (Figs. 7B y 8) no ha sido descrito hasta ahora. Aunque es un signo no específico, que puede corresponder a otras patologías (vegetaciones o tumores que se extiendan al tracto de salida del ventrículo derecho), su presencia en un paciente con cuadro febril prolongado y manifestaciones mucocutáneas permite un elevado grado de sospecha de aneurisma proximal de la arteria coronaria derecha, que sobresale por delante de la aorta y que se puede comprobar con seguridad mediante el ecocardiograma bidimensional.

La elevada frecuencia con que los aneurismas coronarios afectan la porción proximal de ambas arterias permite reconocer la lesión coronaria en la mayoría de los casos.²¹ Creemos que, con la técnica utilizada, el diagnóstico de los aneurismas coronarios proximales por el ecocardiograma bidimensional es un diagnóstico de seguridad. Con la debida técnica, los aneurismas coronarios, que se registran como espacios sonolúcidos, esféricos o fusiformes, circunscriptos por bordes generalmente engrosados y dotados de la movilidad propia de las arterias coronarias (que acompañan en sus mo-

vimientos a la raíz aórtica), pueden diferenciarse: 1) de la pared posterior de la arteria pulmonar y de la orejuela izquierda, en la proximidad del sitio donde se registran los aneurismas proximales de la arteria coronaria izquierda, y 2) de la válvula tricúspide, en la proximidad del sitio donde se registran los aneurismas proximales de la arteria coronaria derecha. Todas estas estructuras son curvilíneas y no siguen a la raíz aórtica en sus movimientos.

Es indispensable, sin embargo, practicar la cineangiografía selectiva. Como se demostró en cuatro de nuestros casos, con frecuencia existen aneurismas coronarios de localización distal, no reconocibles fácilmente por el ecocardiograma. Por otra parte, pueden existir aneurismas coronarios exclusivamente distales y aneurismas en otros territorios arteriales, sólo reconocibles por el estudio angiográfico.

Asai¹¹ encontró un alto grado de asociación entre ciertas manifestaciones clínicas, electrocardiográficas y de laboratorio y la presencia de aneurismas coronarios en el SNLMC. Como se demuestra en la Tabla 7, en nuestra serie, tres de los "factores de riesgo" señalados por Asai (fiebre de 16 días o más de duración, velocidad de eritrosedimentación globular mayor de 60 mm/hora, hiperleucocitosis mayor de 30.000 glóbulos blancos por mm³ y ondas Q patológicas en el electrocardiograma) y un hallazgo no incluido por este autor, la trombocitosis, con una cuenta de plaquetas superior a 600.000 por mm³, estuvieron presentes en todos los casos. Un conteo de glóbulos blancos mayor de 30.000 por mm³ estuvo presente en tres casos; en los dos restantes, sin embargo, la cuenta leucocitaria estuvo por encima de 20.000 por mm³.

En base a estos hallazgos y consideraciones, pensamos que el estudio cineangiográfico está formalmente indicado en todo niño con un cuadro febril y mucocutáneo que llene los criterios de la Guía Diagnóstica para el SNLMC, cuando, además, se llenan las siguientes condiciones: 1) Hallazgo, en el estudio ecocardiográfico bidimensional, de signos sugestivos de pericarditis, miocarditis y/o demostración de aneurismas u otras lesiones del segmento proximal de las arterias coronarias derecha y/o izquierda. 2) Evidencia electrocardiográfica de necrosis, lesión o isquemia miocárdica, aun en ausencia de alteraciones ecocardiográficas indicativas de lesiones coronarias proximales. En estos casos, la cineangiografía puede demostrar lesiones distales o de ramas del árbol coronario, no fácilmente demostrables por el ecocardiograma.

La presencia de uno o más de los hallazgos clínicos y/o de laboratorio arriba señalados como "factores de riesgo" para lesiones coronarias, debe ser causa de una detallada exploración cardiovascular electrocardiográfica, radiológica y, particularmente, ecocardiográfica, para tratar de identificar evidencias sugestivas de lesión cardíaca que justifiquen el estudio invasivo. Si la exploración no invasiva es negativa, no creemos que se justifique practicar estudio cineangiográfico. Recientemente se han descrito técnicas ecocardiográficas sistematizadas que permiten identificar aneurismas coronarios localizados en segmentos intermedios o distales, que con seguridad ampliarán aún más la utilidad de este método para diagnosticar las lesiones arteriales coronarias.²²

En todos nuestros casos se practicó cineangiografía con inyección en la raíz aórtica. En ninguno se efectuó arteriografía coronaria selectiva. Con la inyección en raíz aórtica, en todos nuestros casos se obtuvo una opacificación preferencial y más nítida de la arteria coronaria derecha, y un llenado menos satisfactorio del árbol coronario izquierdo; es posible, por este motivo, que aneurismas de las ramas de la arteria coronaria izquierda no sean satisfactoriamente identificados con la inyección en raíz aórtica. La razón de este llenado preferencial de la arteria coronaria derecha parece estar en el hecho que, por la disposición anatómica de los senos de Valsalva, la punta del catéter retrógrado tiende a ubicarse en el seno coronario derecho, cuando se trata de colocar lo más cercano posible a la válvula aórtica. Además, en la posición oblicua anterior izquierda, ideal para exponer la arteria coronaria derecha, la porción proximal de la arteria coronaria descendente anterior es oscurecida por la raíz aórtica.²³ No nos cabe duda de que la arteriografía coronaria selectiva aumentaría la sensibilidad para identificar aneurismas en las arterias coronarias descendente anterior y circunfleja. Pero es también indudable que en un lactante pequeño, con arterias coronarias de muy pocos milímetros de diámetro, con lesiones inflamatorias de sus paredes que las hacen friables, con incapacidad para cooperar o toser y facilitar así la eliminación del contraste después de cada inyección y con una mayor sensibilidad a múltiples inyecciones de medio de contraste, el riesgo de la arteriografía coronaria selectiva es considerablemente mayor que el de la cineangiografía de raíz aórtica. Esta última, a pesar de las limitaciones señaladas, es suficiente para demostrar con toda seguridad las lesiones arteriales coronarias y su extensión, en todos los casos. Se han descrito casos de muerte por ruptura de la pared arterial en lactantes durante el procedi-

miento de la arteriografía coronaria selectiva.^{23, 24}

En ninguno de los cuatro pacientes de nuestra serie que han sobrevivido, el estudio ecocardiográfico bidimensional seriado ha demostrado regresión de los aneurismas coronarios, por un período de observación de 5 a 11 meses.

La experiencia japonesa señala que los aneurismas coronarios pueden dar evidencia de regresión en estudios cineangiográficos repetidos; en un lapso variable de seis meses a cuatro años.^{25, 26} En algunos casos la imagen angiográfica muestra regresión del aneurisma, pero el estudio ecocardiográfico bidimensional demuestra que persisten lesiones de la pared arterial que generan engrosamiento y/o irregularidades de la misma.^{25, 26} En otros casos se han producido infartos miocárdicos (unos fatales y otros no) o episodios de muerte súbita, hasta siete años después del episodio agudo inicial del SNLMC.¹⁵ La regresión angiográfica de la imagen de aneurismas puede obedecer a dos mecanismos: a) proliferación de la íntima, en particular del tejido muscular liso de la subíntima, con endotelización; b) trombosis y recanalización.²⁵ El segundo tipo de evolución implica un mayor riesgo de oclusión coronaria tardía.

El tratamiento básico en nuestros cinco casos fue aspirina oral, a las dosis antes mencionadas. La aspirina tiene un comprobado efecto antitrombótico y antiagregante plaquetario, además de su acción antiinflamatoria general, lo cual le da una base racional a su uso en pacientes con un cuadro inflamatorio, con marcada trombocitosis y alto riesgo de obstrucción coronaria y arterial en general.²⁸⁻³⁰

Se ha probado también el uso de esteroides.²⁷ Sin embargo, las observaciones hechas hasta ahora señalan una incidencia significativamente mayor de aneurismas coronarios y de complicaciones coronarias en los pacientes tratados con esteroides, en comparación con los que han seguido tratamiento sin este tipo de drogas.²⁷⁻³⁰ En pacientes con artritis reumatoide también se ha observado agravamiento del cuadro clínico por los esteroides, a través del desarrollo de extensas lesiones de vasculitis.^{31, 32} Creemos que su uso debe proscribirse en el SNLMC mientras no haya investigaciones que demuestren lo contrario de manera concluyente. A este respecto es pertinente mencionar que el mecanismo considerado más satisfactorio de regresión de los aneurismas coronarios, en los casos en que ocurre, es la proliferación de la íntima arterial, con multiplicación del tejido muscular liso y endotelización; y que este proceso es inhibido por los esteroides.²⁵

No nos inclinamos favorablemente al uso de

anticoagulantes orales de tipo cumarínico solos o asociados a la aspirina, dado el difícil manejo de esta medicación en lactantes, la necesidad de estricto control de la actividad protrombínica y el riesgo de complicaciones hemorrágicas. Tampoco existe ninguna demostración de efectividad igual o superior a la de la aspirina sola. Su uso podría justificarse cuando ocurre un infarto miocárdico agudo. En nuestros dos casos en los que se presentó esta complicación preferimos el uso de heparina intravenosa, limitado al período agudo.

Otros antiagregantes plaquetarios, en lugar de la aspirina o en asociación con ésta (dipiridamol, sulfipirazona), podrían usarse; pero hasta ahora no hay experiencia con estas drogas que haya sido publicada. En todo caso, deben tenerse en cuenta, sobre bases teóricas, como terapia alternativa a la aspirina en pacientes con definida intolerancia a la misma; o como terapia asociada a la aspirina para aumentar la efectividad del tratamiento antitrombótico. En base a esta última consideración teórica hemos asociado el dipiridamol a la aspirina en dos de nuestros casos, con la idea de comparar la eficacia de la aspirina sola con la del tratamiento combinado. Sólo estudios cooperativos, en los que pueda seguirse un número suficiente de pacientes, pueden arrojar una información útil a este respecto.

En los niños que superan el período agudo y en los cuales el estudio cinecoronariográfico tardío demuestre lesiones coronarias aneurismáticas y/o obstructivas, se ha utilizado con éxito inicial la implantación de injertos venosos aortocoronarios.^{33, 34} No sabemos cuál será la evolución a largo plazo de estos injertos implantados a tan temprana edad.

SUMMARY

Mucocutaneous lymph node syndrome (MCLS) was first described by Kawasaki in Japan in 1967. It was initially considered as a disease with an ethnic base. But several hundreds of cases have been reported from Asia, Europe, USA and Canada, in patients with diverse racial origin. Clinically, MCLS is characterized by a prolonged fever, diverse mucocutaneous signs, cervical, lymphadenopathy and cardiovascular lesions, including pericarditis, myocarditis, arteritis, and potentially fatal aneurysms of the coronary arteries. The first 5 cases of MCLS in Venezuela with cardiovascular lesions unequivocally demonstrated during life, are presented. The age ranged between 5 and 21 months. Three patients were female and 2 males. All of them satisfied 5 or more criteria, according to the Diagnostic Guideline of the Japan MCLS Research Committee. All cases had lesions of the

coronary arteries, which were of 4 types, presented isolated or in combination: 1) saccular aneurysms, 4 cases; 2) segmental dilatation, 1 case; 3) parietal thickening without dilatation, 1 case; 4) obstruction of the arterial lumen of variable degree, 2 cases. The two-dimensional echocardiogram correctly identified in a non-invasive way the lesions of the proximal segments of the coronary arteries, using transversal sections, in the parasternal position, at the level of the aortic root, and parafrontal sections in the subcostal position. The coronary arterial lesions were demonstrated in detail by means of aortic root cineangiography. The following other cardiovascular lesions were found: pericarditis, 4 cases; myocarditis, 3 cases; aneurysms of other arteries, 2 cases. In two there was clinical, electrocardiographic and enzymatic evidence of acute myocardial infarction, one of them fatal. An elevated degree of association was found between the following clinical, electrocardiographic or laboratory findings, and the presence of coronary artery lesions: 1) fever persistent for 16 days or longer; 2) erythrocyte sedimentation rate above 60 mm/1 hour; 3) hyperleukocytosis above 25,000 per mm³; 4) thrombocytosis, and 5) pathologic Q waves in the EKG. One of the patients died as a result of an acute myocardial infarction (20%). The rest are alive and well, for a follow up period of 4 to 18 months, with antithrombotic treatment consistent either of aspirine alone or an association of aspirine and dipyridamol.

BIBLIOGRAFIA

1. Kawasaki T: Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement and specific desquamation of the fingers and toes in children. *Jap J of Allergy* 16: 178-198, 1967.
2. Kawasaki T, Kosaki F, Okawa S, Shigematsu I, Yanagawa H: A new infantile acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome (MLNS) prevailing in Japan. *Pediatrics* 54: 271, 1974.
3. Takao A, Kawamura S, Nishihara K, Niwa K, Endo M: Kawasaki's disease. Clinical aspects of the cardiovascular lesions. In: *Paediatric Cardiology*, 1st ed, Vol 4, pp 635-648. Churchill Livingstone, Edinburgo, Londres, Melbourne, New York, 1981.
4. Tanaka N, Naoe S, Kawasaki T: Pathological study on autopsy cases of MCLS. *J Jap Red Cross Central Hosp* 2: 85-94, 1971.
5. Yanagawa Y, Kusakawa S, Asai T, Susuki J, Kawasaki T, Urak: Survey of cases with history of Kawasaki disease in School Children in Tokyo. *Nihon Iki Shinsi* 2729: 43-56, 1977. Citado en: Tanaka N, Naoes S, Masuda H, Veno T: Kawasaki's disease. Pathological features: with special reference to arteritis and its sequelae. In: *Paediatric Cardiology*, 1st ed, Vol 4, pp 620-634. Churchill Livingstone, Edinburgo, Londres, Melbourne, New York, 1981.
6. Fukushige J, Nihill MR, McNamara DG: Spectrum of cardiovascular lesions in mucocutaneous lymph node syndrome: Analysis of eight cases. *Am J Cardiol* 45: 98-107, 1980.
7. Landing BH, Larson EJ: Are infantile periarteritis nodosa with coronary artery involvement and fatal mucocutaneous lymph node syndrome the same? Comparison of 20 patients from North America with patients from Hawaii and Japan. *Pediatrics* 59: 651-662, 1977.
8. Morens DM, Anderson LJ, Hurwitz ES: National surveillance of Kawasaki disease. *Pediatrics* 65: 21-25, 1980.
9. Melish M, Hicks R, Larson E: Mucocutaneous lymph node syndrome in the United States. *Am J Dis Child* 130: 599-607, 1976.
10. Koto S, Kimura M, Tsuji D, Kusakawa S, Asai T, Juji T, Kawasaki T: HLA antigens in Kawasaki disease. *Pediatrics* 61: 252-255, 1978.
11. Asai T: Studies on cardiac involvement of acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome. Observation of coronary angiograms. *Acta Paediatr Jpn* 80: 68, 1976 (en japonés). Traducido y reproducido en: Takehashi M, Schiever RA, Wishner SH, Ritchie GW, Francis PS: Selective coronary arteriography in infants and children. *Circulation* 68: 1021-1028, 1983.
12. Hiraishi S, Yashiro K, Kusano S: Noninvasive visualization of coronary arterial aneurysm in infants and young children with mucocutaneous lymph node syndrome with two dimensional echocardiography. *Am J Cardiol* 43: 1225-1233, 1979.
13. Leiba A, Francisco J, Cardozo R, Aluén J, Muñoz S: Comunicaciones personales.
14. Yanagisawa M, Kobayashi N, Matsuya S: Myocardial infarction due to coronary thromboarteritis, following acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome (MCLS) in an infant. *Pediatrics* 54: 277-281, 1974.
15. Kegel SM, Darsey TJ, Rowen M, Taylor WF: Cardiac death in mucocutaneous lymph node syndrome. *Am J Cardiol* 40: 282-286, 1977.
16. Koto H, Koike S, Yamamoto M: Coronary aneurysms in infants and young children with acute febrile lymph node syndrome. *J Pediatr* 86: 892-898, 1975.
17. Hiraishi S, Yashiro K, Oguchi K, Kusano S, Ishii K, Nakazawa K: Clinical course of cardiovascular involvement in the mucocutaneous lymph node syndrome. Relation between clinical signs of carditis and development of coronary arterial aneurysm. *Am J Cardiol* 47: 323-330, 1981.
18. Weyman A, Feigenbaum H, Dillon JC, Johnston KW, Eggleton RC: Noninvasive visualization of the left main coronary artery by cross-sectional echocardiography. *Circulation* 54: 169-174, 1976.
19. Matsuo H, Matsumoto M, Hamanaka Y: Direct visualization of aneurysm of coronary artery in acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome (MCLS). Electronic sector two-dimensional echocardiography (abstract). *Jpn J Med Ultrasonic* 31: 139-143, 1977.
20. Yoshida H, Funabashi T, Nakay S, Taniguchi N: Mucocutaneous lymph node syndrome. A cross-sectional echocardiographic diagnosis of coronary aneurysms. *Am J Dis Child* 133: 1244-1247, 1979.
21. Yoshikawa J, Yanagihara K, Owaki T, Kato H, Takagi Y, Okumachi F et al: Cross-sectional echocardiographic diagnosis of coronary artery aneurysms in patients with the mucocutaneous lymph node syndrome. *Circulation* 59: 133-139, 1979.
22. Yoshida H, Maeda T, Funabashi T, Nakaya S, Takabatake S, Taniguchi N: Subcostal two-dimensional echocardiographic imaging of peripheral right coronary artery in Kawasaki disease. *Circulation* 65: 956-961, 1982.
23. Takahashi M, Schieber RA, Wishner SH, Ritchie GW, Francis PS: Selective coronary arteriography in infants and children. *Circulation* 68: 1021-1028, 1983.
24. Formanek A, Nath PH, Zollinkoffer C, Moller JH: Selective coronary arteriography in children. *Circulation* 61: 84-90, 1980.
25. Sagaguri Y, Kato H: Regression of aneurysms in Kawasaki disease: A pathological study. *J Ped* 100: 225-231, 1982.
26. Kato H, Ichinose E, Yoshioka F, Takechi T, Matsunaga S, Susuki K et al: Fate of coronary aneurysms in Kawasaki disease: Serial coronary angiography and long-term follow-up study. *Am J Cardiol* 49: 1758-1766, 1982.
27. Kato H, Koike S, Yokoyama T: Kawasaki disease: Effect of treatment on coronary artery involvement. *Pediatrics* 63:

- 175-179, 1979.
28. Weiss HJ: Platelet physiology and abnormalities of platelet function. *N Engl J Med* 298: 1344-1349, 1978.
 29. Yokoyama T, Kato H, Ichinose E: Aspirin treatment and platelet function in Kawasaki disease. *Kurume Med J* 27: 57-63, 1980.
 30. Okawa S, Kawasaki T, Kosaki S: Fatal cases of MCLS. *Jap J Pediatr Practice* 38: 608-615, 1975.
 31. Kemper JW, Baggenstoss AH, Slocumb CH: The relationship of therapy with cortisone to the incidence of vascular lesions in rheumatoid arthritis. *Ann Int Med* 46: 831-836, 1957.
 32. Schmid FR, Cooper NS, Ziff M: Arteritis in rheumatoid arthritis. *Am J Med* 30: 36-62, 1961.
 33. Kitamura S, Kawashima Y, Fujita T, Mori T, Oyama Ch, Fujino M et al: Aortocoronary bypass grafting in a child with coronary artery obstruction due to mucocutaneous lymphnode syndrome. Report of a case. *Circulation* 53: 1035-1040, 1976.
 34. Takeuchi Y, Suma K, Shiroma K: Coronary artery changes in Kawasaki disease and its surgical treatment by aorto-coronary bypass grafting. *Kyobu Geka* 31: 356-361, 1978.