



Revisión clínica y diagnóstica de la enfermedad de Kawasaki: estudio descriptivo, retrospectivo y analítico

Beatriz Baleato Gómez, Carmen González Ávila, Borja Souto Cainzos, Beatriz Iglesias González, Cristina González Menchén, José Tomás Ramos Amador

Publicado en Internet:
2-noviembre-2017

Beatriz Baleato Gómez:
bea_0019@hotmail.com

Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario San Carlos. Madrid. España.

Resumen

Introducción: la enfermedad de Kawasaki es una vasculitis aguda, febril y autolimitada, que puede complicarse con alteraciones cardiovasculares. Su diagnóstico se basa en criterios clínicos. A pesar de un tratamiento eficaz, es la principal causa de cardiopatía adquirida en niños de países desarrollados.

Objetivos: analizar la prevalencia de alteraciones coronarias en pacientes pediátricos diagnosticados en nuestro medio; evaluar las características demográficas, clínicas y analíticas de la población de estudio y describir los factores de riesgo de alteración coronaria en niños con enfermedad de Kawasaki.

Métodos: se revisaron de forma retrospectiva las historias clínicas de los niños diagnosticados de enfermedad de Kawasaki desde enero de 1997 hasta diciembre de 2016 en el Hospital Clínico San Carlos (Madrid, España). Se consideró diagnóstico de enfermedad de Kawasaki la presencia de los criterios clínicos propuestos por la Academia Americana de Pediatría en 2017.

Resultados: la enfermedad de Kawasaki se presentó fundamentalmente durante el invierno (n = 13; 56,5%) en mujeres (n = 12; 52,2%) de cinco años o menos (n = 18; 78,3%), que desarrollaron fiebre (n = 23; 100%) junto con cambios en la mucosa orofaríngea (n = 21; 91,3%) y presentaron proteína C reactiva y velocidad de sedimentación globular elevadas (n = 20; 86,95% y n = 13; 86,6%). Fueron tratados con inmunoglobulina intravenosa (n = 22; 95,7%) y ácido acetilsalicílico a dosis antiinflamatoria (n = 22; 95,7%) o antiagregante (n = 20; 87%). Tres pacientes (13%) desarrollaron alteraciones coronarias, que terminaron remitiendo.

Conclusiones: en nuestra cohorte, la prevalencia de alteraciones coronarias fue similar a la reportada en nuestro medio y superior a la descrita en estudios internacionales. Los factores de riesgo de alteración coronaria son predominantemente niños con retraso en el diagnóstico y tratamiento, leucocitosis >12 000/ul, proteína C reactiva >3 mg/dl y trombocitosis.

Palabras clave:

- Enfermedad coronaria
- Factores de riesgo
 - Síndrome mucocutáneo linfonodular

Review of the diagnosis and clinical features of Kawasaki disease: retrospective descriptive and analytical study

Abstract

Introduction: Kawasaki disease is an acute, febrile and self-limiting vasculitis that may be complicated by cardiovascular changes. Its diagnosis is based on clinical criteria. Although effective treatment is available, it is the leading cause of acquired heart disease in children in developed countries.

Objectives: to assess the prevalence of coronary artery abnormalities in paediatric patients diagnosed in our area, and the demographic, clinical and laboratory characteristics of the population under study, describing the risk factors for coronary involvement in children with Kawasaki disease.

Methods: we performed a retrospective review of the medical records of children given a diagnosis of Kawasaki disease between January 1997 and December 2016 at the Hospital Clínico San Carlos (Madrid, Spain). We defined Kawasaki disease as the presence of the clinical criteria proposed for its diagnosis by the American Academy of Pediatrics in 2017.

Cómo citar este artículo: Baleato Gómez B, González Ávila C, Souto Cainzos B, Iglesias González B, González Menchén C, Ramos Amador JT. Revisión clínica y diagnóstica de la enfermedad de Kawasaki: estudio descriptivo, retrospectivo y analítico. Rev Pediatr Aten Primaria. 2018; 20:15-24.

- Key words:**
- Coronary disease
 - Mucocutaneous lymph node syndrome
 - Risk factors

Results: cases of Kawasaki disease were most frequent in the winter (n = 13; 56.5%), in girls (n = 12; 52.2%) and in children aged 5 years or less (n = 18; 78.3%). Patients presented with fever (n = 23; 100%) and changes in the oropharyngeal mucosa (n = 21; 91.3%), with elevation of C-reactive protein and the erythrocyte sedimentation rate (n = 20; 86.95% and n = 13; 86.6%). Treatment consisted of intravenous immunoglobulin (n = 22; 95.7%) and acetylsalicylic acid at anti-inflammatory doses (n = 22; 95.7%) or antithrombotic doses (n = 20; 87%). Three patients (13%) developed coronary artery abnormalities that eventually resolved.

Conclusions: in our cohort, the prevalence of coronary complications was similar to the prevalence reported for Spain and higher than the prevalence reported in international studies. The main risk factors for coronary artery abnormalities were delays in diagnosis or treatment, a white blood cell count greater than 12 000 cells/ μ l, a serum level of C-reactive protein greater than 3 mg/dl and thrombocytosis.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Kawasaki (EK) o síndrome mucocutáneo linfonodular es una vasculitis aguda febril que afecta a vasos de pequeño y mediano calibre. Fue descrita por primera vez en 1967 por Tomisaku Kawasaki¹. Aunque se trata de un proceso autolimitado que ocurre principalmente en la infancia, puede producir complicaciones cardíacas con una significativa morbimortalidad. Por ello, es la principal causa de cardiopatía adquirida en niños de países desarrollados².

Es una enfermedad con mayor incidencia en raza asiática^{3,4} (incidencia estimada de 30,3/100 000 niños menores de cinco años) y varones (1,5:1)^{5,6}. Es menos frecuente en menores de seis meses o mayores de cinco años, siendo diagnosticada generalmente de manera tardía y por lo tanto con mayor riesgo de alteraciones coronarias (AC).

Aunque es una enfermedad que se conoce desde hace 50 años, su etiología es todavía desconocida^{4,7}. Parecen estar involucrados factores genéticos (países asiáticos y antecedentes familiares), inmunológicos (inicialmente se relacionó con una respuesta inmune desencadenada por un superantígeno, pero estudios actuales se decantan por una respuesta en cascada por un antígeno convencional)^{6,8} e infecciosos (predominio invernal, con posible relación de infección por virus o bacterias tales como el parvovirus B19, retrovirus, virus de Epstein-Barr, virus del herpes humano, *C. pneumoniae* y *Mycoplasma*; así como los síndromes del shock tóxico estafilocócico y estreptocócico). Por

todo ello, se considera la base fisiopatológica de la EK como una respuesta inmune patológica y este-reotipada ante uno o varios factores ambientales o infecciosos en individuos genéticamente predis-puestos^{4,9}.

La EK se caracteriza por una inflamación sistémica de los vasos de mediano calibre y de múltiples órganos y tejidos durante la fase febril aguda. La clínica es variable y depende de la afectación: gastrointestinal (dolor abdominal, vómitos, diarrea, hepatitis, pancreatitis), pulmonar (neumonitis intersticial), meníngea (meningitis aséptica, irritabilidad), cardíaca (coronariopatía, miocarditis, pericarditis, valvulopatía), urinaria (piuria estéril), musculoesquelética (artritis, artralgiyas) y nódulos linfáticos (linfadenopatía)^{4,6,10}. La vasculopatía se produce en tres etapas: arteritis necrotizante, un proceso autolimitado (primeras dos semanas), seguido de vasculitis subaguda o crónica, que en un pequeño porcentaje de casos puede perdurar durante meses o años y progresar a proliferación luminal miofibroblástica^{6,11}.

El diagnóstico de EK se basa en la presencia de criterios clínicos^{1,6,12} que incluyen fiebre ≥ 5 días asociada al menos a cuatro de los siguientes hallazgos: *rash* polimorfo, cambios en las extremidades distales (eritema y edema de manos o pies, descamación periungueal a partir de la segunda semana), cambios en mucosa oral (lengua aframbuesada, fisuración, eritema, sequedad), conjuntivitis bilateral no exudativa o linfadenopatía cervical $>1,5$ cm (generalmente unilateral); en caso de presentar ≥ 4 criterios clínicos (particularmente en

presencia de eritema y edema de manos y pies), puede diagnosticarse EK con solo cuatro días de fiebre. Estas manifestaciones inflamatorias pueden presentarse de forma secuencial. Se diagnostica EK completa o clásica cuando se cumple la definición de caso, y EK incompleta en presencia de fiebre prolongada con menos de cuatro criterios clínicos y hallazgos ecocardiográficos o de laboratorio compatibles⁶.

Se requiere un índice de sospecha alto ante la presencia de fiebre y algún criterio clínico diagnóstico debido a la inespecificidad de los principales síntomas y signos de enfermedad. Es necesario descartar otras patologías con curso clínico similar, ya que no existe ninguna prueba diagnóstica específica de la EK⁶.

Los estudios de laboratorio típicamente muestran recuento leucocitario normal o alto con neutrofilia, elevación de reactantes de fase aguda (proteína C reactiva [PCR], velocidad de sedimentación globular [VSG]), anemia normocítica normocrómica, piuria estéril, hipoalbuminemia, hiponatremia, elevación de enzimas hepáticas y trombocitosis⁶. No obstante, aun siendo inespecífico, apoyan el diagnóstico, destacando su importancia en la EK incompleta.

Las complicaciones más significativas por su gravedad implican cambios patológicos en las arterias coronarias. Estas comprenden aneurismas, ectasia, anomalías vasodilatadoras funcionales, estenosis de la luz vascular, disminución de la contractilidad miocárdica, regurgitación valvular leve y derrame pericárdico, siendo la principal secuela de la EK los aneurismas coronarios. Aproximadamente el 25% de los pacientes no tratados precozmente con altas dosis de inmunoglobulina intravenosa (IGIV) desarrolla complicaciones cardiovasculares, descendiendo a un 4% desde la introducción de la IGIV². Estudios recientes sugieren que un porcentaje mucho mayor de niños con EK tiene cambios sutiles y a menudo transitorios de las arterias coronarias¹³. Los factores de riesgo asociados con las alteraciones de arterias coronarias no están bien establecidos, aunque se han descrito el diagnóstico tardío y el retraso en el tratamiento con IGIV,

edad <1 año y >9 años, sexo masculino, fiebre prolongada, falta de respuesta a la terapia IGIV inicial y hallazgos de laboratorio sugerentes de inflamación grave y persistente¹⁴⁻¹⁸.

Existe una mayor incidencia de AC en la EK incompleta, hallazgo que se ha relacionado con una mayor frecuencia de retraso en el diagnóstico y tratamiento, ya que pueden pasar inadvertidos¹⁸.

Para el tratamiento en fase aguda se recomienda administrar una doble terapia con IGIV y ácido acetilsalicílico (AAS) una vez confirmado el diagnóstico, preferentemente antes del décimo día de enfermedad^{6,19}.

La IGIV se administra de manera intravenosa a dosis 2 g/kg en una sola infusión durante 10-12 horas. Aunque su mecanismo es desconocido, parece tener un efecto antiinflamatorio generalizado, considerándose el mejor tratamiento para prevenir las AC^{6,19}.

En fase aguda se recomienda administrar AAS a dosis antiinflamatorias, de 30 a 100 mg/kg/día, dividida en cuatro tomas. Tras 48-72 horas sin fiebre, se cambia a dosis antiagregante de 3-5 mg/kg durante 6-8 semanas si el paciente no presenta afectación coronaria²⁰.

En los pacientes con alto riesgo de desarrollar AC puede considerarse el tratamiento adyuvante con corticosteroides^{6,21}.

En casos refractarios (10-20% de casos), definidos como la ausencia de respuesta tras 36 horas de finalizar la infusión de IGIV, el tratamiento es controvertido^{6,22}. Se recomienda una segunda dosis de IGIV, pudiendo considerarse los corticosteroides (como alternativa o junto con IGIV) o infliximab. Otros tratamientos como la ciclosporina o terapia con anticuerpos monoclonales inmunomoduladores pueden plantearse en caso de resistencia a los anteriores^{6,22,23}.

El pronóstico está determinado por la AC. En Japón, la recurrencia aproximada es del 3%, más alta en los dos primeros años del caso inicial y presentando mayor riesgo de desarrollar secuelas coronarias. La mortalidad ronda el 0,015%, consecuencia de las secuelas coronarias, con un pico entre los 15-45

días del inicio de la fiebre, habiendo casos de muerte súbita a lo largo del seguimiento⁶.

Hipótesis: la prevalencia de AC en nuestro medio es similar a la reportada en la literatura médica. Los factores de riesgo para el desarrollo de AC en pacientes pediátricos diagnosticados de EK se cumplen en nuestra muestra.

Objetivos: analizar la prevalencia de AC en pacientes pediátricos diagnosticados de EK en nuestro medio, describir los factores de riesgo de AC en niños con EK y evaluar las características clínicas, analíticas y demográficas de la población de estudio.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Se diseñó un estudio epidemiológico analítico, observacional, de seguimiento retrospectivo. La muestra de estudio procede del Área Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos (HCSC) (Madrid, España) y está compuesta por los niños diagnosticados de EK desde el 1 de enero de 1997 y hasta el 31 de diciembre de 2016.

Criterios de inclusión: todos los pacientes de 0 a 18 años diagnosticados de EK entre las fechas mencionadas. Criterios de exclusión: pacientes con datos insuficientes (ausencia de información sobre los criterios clínicos, analíticas o pruebas de imagen cardiaca durante el proceso diagnóstico); y pacientes diagnosticados de EK que fue posteriormente descartada durante la evolución.

Aspectos éticos

Se realizó una recogida de datos donde se valoran los resultados de las pruebas en los pacientes y distintos parámetros en sus respectivas historias clínicas previa solicitud de la exención del consentimiento informado y aprobación por el Comité Ético de Investigación del HCSC.

Metodología

Se revisaron de forma retrospectiva las historias clínicas de los niños diagnosticados de EK desde

enero de 1997 hasta diciembre de 2016 en el HCSC. Se ha incluido en un registro multipropósito diferentes variables epidemiológicas, clínicas, analíticas, de respuesta al tratamiento y complicaciones cardiológicas. Las variables incluidas en el estudio son: epidemiológicas (edad al diagnóstico, sexo, estación y duración de ingresos), clínicas (fiebre, *rash* polimorfo, cambios en las extremidades distales, linfadenopatía cervical, cambios en la mucosa oral e inyección conjuntival), analíticas (anemia, leucocitosis con neutrofilia, trombocitosis, PCR elevada, VSG elevada, elevación de transaminasas, hipoalbuminemia, piuria estéril y hemocultivos), de respuesta al tratamiento (duración de la fiebre tras tratamiento, uso de AAS y IGIV), y complicaciones cardiovasculares (alteraciones ecocardiográficas, fecha de diagnóstico y resolución).

Los datos utilizados en el análisis estadístico se han obtenido a partir de notas clínicas, informes de hospitalización, datos de ecocardiografías y analíticas.

Se consideró diagnóstico de EK la presencia de los criterios clínicos propuestos por la Academia Americana de Pediatría en 2017, donde se define EK completo o clásico cuando el paciente presenta al menos cuatro días de fiebre junto con ≥ 4 criterios clínicos y EK incompleto cuando presenta al menos cinco días de fiebre junto con dos o tres criterios clínicos y alteración ecocardiográfica o criterios de laboratorio que apoyen el diagnóstico (PCR ≥ 3 mg/dl o VSG ≥ 40 mm/h junto con ≥ 3 criterios suplementarios: albúmina < 3 g/dl, anemia, elevación de la alanina aminotransferasa, trombocitosis tras siete días $\geq 450\ 000/\mu\text{l}$, leucocitos $\geq 12\ 000/\mu\text{l}$ y piuria estéril). Se clasificó como EK refractaria a IGIV cuando la fiebre persistía tras 36 horas de finalizar la IGIV.

Los pacientes diagnosticados de EK ingresaron en la planta de hospitalización pediátrica cuando se encontraban en los primeros diez días del inicio de la fiebre o pasados los diez días del inicio cuando continuaban con fiebre o presentaban alteraciones analíticas con aumento de los reactantes de fase aguda o alteraciones ecocardiográficas. Los pacientes ingresados recibieron tratamiento con IGIV a 2 g/kg/dosis única o 400 mg/kg en cinco dosis y

AAS a 80-100 mg/kg/día hasta permanecer al menos 48 horas afebril, pasando a dosis de mantenimiento entre 3-5 mg/kg/día en una sola dosis durante 4-8 semanas en caso de no presentar AC. Se realizó ecocardiografía, analítica y electrocardiografía al diagnóstico. Tras el alta hospitalaria, se siguieron en las consultas de Cardiología, realizándose un control ecocardiográfico a las cuatro y ocho semanas y posteriormente según la presencia o no de AC.

Análisis estadístico

En el análisis estadístico las variables cualitativas se han presentado con su distribución de frecuencias y porcentajes. Las variables cuantitativas se han resumido en su media y su desviación estándar en el caso de que la variable se distribuyese como una normal, en caso contrario se ha resumido con su mediana y el rango intercuartílico. El programa estadístico utilizado para ello ha sido IBM SPSS® Statistics 23.

RESULTADOS

Un total de 25 pacientes fueron diagnosticados de EK entre los años 1997-2016. Se perdió información relativa al diagnóstico en un paciente y se descartó EK en otro paciente tras comenzar con exudación amigdalina bilateral con buena respuesta a antibioterapia oral, siendo ambos excluidos del estudio. Del total de la muestra (n = 23), 20 (87%) fueron diagnosticados de EK clásica y 3 (13%) de EK incompleta. La mediana de edad al diagnóstico en la muestra fue de 2,8 (rango 1,4-5,0) años.

En cuanto al sexo, 11 fueron varones (47,8%) y 12 fueron mujeres (52,2%). Los diagnósticos se hicieron mayoritariamente en invierno, 13 pacientes (56,5%), seguido por el verano con cinco pacientes (21,7%). La estancia media de los pacientes fue de seis días (rango 4,0-12,0).

Criterios clínicos

En cuanto a los criterios clínicos, 20 pacientes (86,9%) presentaron fiebre ≥ 5 días. Se palparon

adenopatías cervicales $>1,5$ cm en 20 pacientes (86,9%). El *rash* polimorfo lo desarrollaron 19 pacientes (82,6%). Se encontraron cambios en las extremidades distales en 17 pacientes (73,9%) y en la mucosa oral en 21 pacientes (91,3%). Finalmente, presentaron inyección conjuntival bilateral no supratativa 19 pacientes (82,6%). El total de criterios clínicos que presentaban de media fue de $4,17 \pm 0,95$, con un valor máximo de cinco criterios en ocho pacientes (34,7%) (Tabla 1).

Criterios analíticos

Los resultados del análisis de los parámetros analíticos recogidos son: 11 pacientes (47,8%) mostraron leucocitosis con neutrofilia, 13 pacientes (59,1%) presentaron leucocitosis $>12\ 000/\text{mm}^3$. En cuanto a las alteraciones plaquetarias, nueve pacientes (42,9%) presentaron trombocitosis, dos (9,5%) trombocitopenia y diez (47,6%) se encontraron dentro de la normalidad. El valor de la PCR encontró elevada (>3 mg/dl) en 20 pacientes (86,95%). Se analizó la VSG en 15 pacientes, observándose VSG elevada en 13 de ellos (86,6%). También se registraron los valores de hemoglobina encontrando anemia en diez (43,5%) de los pacientes. En cuanto al hallazgo de piuria estéril, solo en cuatro pacientes (18,2%) resultó positiva. Se realizaron hemocultivos en diez pacientes, siendo negativo en el 100%. Otras variables recogidas fueron: albúmina, registrada solo en seis pacientes, en los cuáles en la mitad (n = 3) se encontró baja y en la otra mitad (n = 3) dentro del rango de normalidad y el valor de las transaminasas, observándose elevadas en 11 pacientes (57,9%) frente a ocho pacientes (42,1%).

Tabla 1. Características más prevalentes en los pacientes diagnosticados de EK

Fiebre ≥ 5 días	82,6% (n = 19)
Alteración de la mucosa orofaríngea	91,3% (n = 21)
Alteración conjuntiva bulbar	82,6% (n = 19)
<i>Rash</i>	82,6% (n = 19)
Alteración en las extremidades	73,9% (n = 17)
Linfadenopatía cervical $\geq 1,5$ cm	86,9% (n = 20)
Fiebre + ≥ 4 criterios	82,6% (n = 19)

Tratamiento

De los pacientes de la muestra (n = 23), 22 (95,7%) fueron tratados con IGIV. Hubo un paciente que no fue tratado con IGIV por retraso en el diagnóstico (>10 días), normalización de la analítica y control ecocardiográfico normal a su llegada a Urgencias. Este fue diagnosticado de EK clásica y el único tratamiento que recibió fue AAS a dosis antiagregante (3-5 mg/kg/día).

Se registra la dosis recibida en 19 de estos pacientes, donde 17 de ellos (89,5%) fueron tratados con IGIV a dosis de 2 g/kg/dosis única, mientras que en los otros dos (10,5%) la dosis fue de 400 mg/kg/5 dosis, pauta en desuso desde 2004. Desde el inicio del cuadro febril, se tardó en administrar el tratamiento con IGIV siete (5,0-9,0) días, siendo tres pacientes los que se trataron más allá del décimo día.

En cuanto al tratamiento con AAS, 22 pacientes (95,7%) lo recibieron a dosis antiinflamatorias (80-100 mg/kg/día), tardando en recibirlo desde la fecha de ingreso un (0,0-2,0) día. Solo se recogió la duración del mismo en 15 pacientes, que fue de tres (2,5-4,0) días. Por otra parte, 20 pacientes (87%) recibieron AAS a dosis antiagregante (3-5 mg/kg/día), uno de ellos sin haber recibido previamente AAS a dosis antiinflamatorias. Ningún paciente fue tratado con clopidogrel.

La respuesta clínica al tratamiento con IGIV fue recogida en 20 pacientes, siendo seis (30%) los que presentaron EK refractaria. Se administró una segunda dosis de IGIV en cinco pacientes (22,7%), tres de los cuales presentaban EK refractaria según los criterios actuales.

Alteraciones coronarias

De los 23 pacientes de la muestra, tres de ellos desarrollaron AC (13%), uno de ellos ectasia coronaria (paciente A), otro dilataciones aneurismáticas (paciente B) y el restante ectasia y dilataciones aneurismáticas (paciente C).

La paciente A era una mujer de cinco años diagnosticada de EK clásico en invierno. El paciente B era un varón de ocho meses diagnosticado de EK clásico en invierno. Finalmente, la paciente C era una

mujer de 12 meses diagnosticada de EK incompleto en invierno.

Las alteraciones analíticas que presentaba la paciente A fueron leucocitosis con desviación a la izquierda (leucocitos 25 300/ μ l con 68,3% de neutrófilos), trombocitosis (714 000/ μ l), piuria estéril (25 leucocitos por campo), PCR (11,6 mg/dl) y VSG (116 mg/dl) elevadas. El paciente B presentaba leucocitosis (14 460/ μ l), PCR (8,3 mg/dl) y VSG elevadas, trombocitosis (992 000/ μ l), anemia (12,6 g/dl), hemocultivo negativo e hipoalbuminemia. El paciente C presentaba leucocitosis con neutrofilia (19 600/ μ l con 57,7% de neutrófilos), trombocitosis (527 000/ μ l), PCR elevada (10,8 mg/dl), anemia (10,7 g/dl), piuria estéril, hipoalbuminemia y transaminasas ligeramente elevadas.

En relación con el tratamiento, la paciente A no fue tratada con IGIV. Recibió únicamente AAS a dosis antiagregante durante tres meses. El paciente B fue tratado con IGIV a 2 g/kg/dosis única tras cinco días de haber comenzado con el cuadro febril, con AAS a dosis antiinflamatorias durante 23 días y posteriormente a dosis antiagregante durante 6,5 meses. Persistió la fiebre 240 horas desde el inicio del tratamiento, por lo que necesitó retratamiento con IGIV. Finalmente, la paciente C fue tratada con IGIV a 2 g/kg/dosis única tras 13 días de haber comenzado con el cuadro febril, con AAS a dosis antiinflamatorias durante tres días y a dosis antiagregante durante 36 meses. Presentó fiebre 120 horas desde el inicio del tratamiento, por lo que necesitó retratamiento con IGIV.

En cuanto a los hallazgos ecocardiográficos, la paciente A fue diagnosticada de ectasia en el tercer control ecocardiográfico realizado un mes y 25 días tras el diagnóstico, siendo el primer y segundo control normales a los 13 y 32 días respectivamente del diagnóstico de EK. Se observa normalización en el cuarto control a los 27 días del diagnóstico de dicha alteración. El paciente B fue diagnosticado de dilataciones aneurismáticas en el segundo control ecocardiográfico 17 días después del diagnóstico de EK, siendo el primer control normal a los dos días del diagnóstico. Normalización en el cuarto control, seis meses y 20 días tras el diagnóstico

del hallazgo en arterias coronarias. El paciente C fue diagnosticado de EK, ectasia y dilataciones aneurismáticas el mismo día de ingreso. Se descubre el seguimiento de las alteraciones de este paciente, únicamente se registra un control dos años después en el que se observa la normalización de las arterias coronarias (Tabla 2).

Además se detectaron dos pacientes con otras AC: una mujer de 12 años con diagnóstico de EK incompleto y hallazgo de disfunción ventricular leve en el primer control ecocardiográfico realizado a los dos días del diagnóstico, con resolución del mismo a los 16 días, y, por último, un varón de 20 meses con EK incompleta, en el que se observa derrame pericárdico leve alrededor de la aurícula y ventrículo derechos en el primer control a los dos días del diagnóstico, con normalización al mes.

DISCUSIÓN

La EK es una vasculitis sistémica aguda febril autolimitada, de etiología desconocida⁷. Presenta una incidencia en nuestro medio de 15,1/100 000 niños de ≤ 5 años²⁴, algo inferior a la de EE. UU., cuya incidencia estimada es de 25 casos/100 000 niños ≤ 5 años⁵. Hasta el momento, no se han demostrado hallazgos clínicos patognomónicos ni pruebas diagnósticas específicas para el diagnóstico de EK, por lo que nos basamos en una serie de criterios clínicos⁶ que no están exentos de limitaciones al no ser completamente sensibles²⁵. En función de estos criterios,

podemos diagnosticar a los pacientes de EK completa o incompleta.

En nuestra muestra, los pacientes con EK presentan características demográficas, clínicas y analíticas similares a las observadas en la literatura médica.

La mayoría de los diagnósticos se realizaron en menores de 5 años (78,3%; n = 18), durante el invierno o el verano (78,3%; n = 18). Datos muy semejantes a los encontrados en otras series como la de Prieto Tato *et al.*²⁶, la incidencia de la enfermedad en función del sexo fue de 11 varones (47,8%) y 12 mujeres (52,2%). Dado la similitud en el resto de las características demográficas, pensamos que el predominio del sexo femenino se debe a que se está evaluando, en una muestra demasiado pequeña, una variable dicotómica con un pequeño margen de diferencia (1,5 varones:1 mujer)⁵.

El cuadro se presentó con fiebre (100%; n = 23) junto con cambios en la mucosa orofaríngea (91,3%, n = 21), inyección conjuntival bilateral no supurada (86,9%, n = 20), palpación de adenopatías cervicales (86,9%, n = 20) y rash polimorfo (82,6%; n = 19), mientras que los cambios en la extremidades distales fue la variable clínica que menos se observó entre los pacientes de la muestra (73,9%, n = 17). Datos similares se encuentran en la muestra de Prieto Tato²⁶ donde predominaron la fiebre y la afección bucofaríngea (100%), mientras que la afección de las extremidades (67%) fue la menos frecuente²⁶. También existe concordancia con los

Tabla 2. Características clínicas, tipo de tratamiento y hallazgos ecocardiográficos de los pacientes con enfermedad de Kawasaki con alteraciones coronarias

Edad (meses)	Sexo	Criterios clínicos	Tiempo de fiebre hasta el inicio de tratamiento (días)	Tratamiento	Persistencia de fiebre tras tratamiento (horas)	Hallazgos ecocardiográficos al diagnóstico	Normalización de alteraciones coronarias tras su diagnóstico
60 (5 años)	Mujer	5	14	AAS	No recibió	Ectasia	27 días
8	Varón	5	5	IGIV 2 g/kg + AAS. 2.ª dosis IGIV	240	Dilatación de ACI, ACD y DA	6 meses
12	Mujer	3	13	IGIV 2 g/kg + AAS. 2.ª dosis IGIV	120	Ectasia de CD y dilataciones aneurismáticas de ACI y DA	Normalizada a los 2 años

AAS: ácido acetilsalicílico; ACD: arteria coronaria derecha; ACI: arteria coronaria izquierda; DA: descendente anterior; IGIV: inmunoglobulina intravenosa.

datos descritos por Kawasaki²⁷, cuya muestra desarrolló preferentemente fiebre >38 °C más de seis días (100%, n = 50), inyección conjuntival bilateral no supurada (98%, n = 49) y cambios en la mucosa oral (96%, n = 48), siendo de nuevo los cambios en las extremidades la variable menos frecuente (44%, n = 22)²⁷. Pensamos que una alta asociación entre las variables clínicas es lo esperable en una enfermedad cuyo diagnóstico se basa en la presencia de dichas manifestaciones.

Actualmente las alteraciones analíticas no forman parte de los criterios diagnósticos de la EK, pero son sugestivas de la enfermedad y apoyan el diagnóstico de EK incompleta. Las alteraciones analíticas que más se han encontrado en nuestro estudio son PCR y VSG elevadas (86,95% y 86,6% respectivamente), siendo estas también las más sugestivas según la American Heart Association (AHA)⁶. Destacan también leucocitosis, neutrofilia, trombocitosis, anemia y aumento de transaminasas, encontradas en alrededor de la mitad de los pacientes de la muestra. Estudios realizados en España encuentran datos similares^{28,29}.

Las AC son la principal complicación cardiovascular de la EK, con una prevalencia del 25%, reduciéndose a aproximadamente un 4% en pacientes tratados con una sola dosis de IGIV. En la mayoría de los casos se encuentran dilataciones que se resuelven en un periodo de cuatro a ocho semanas, pero pueden llegar a aneurismas de gran tamaño, con riesgo de infarto de miocardio y muerte súbita⁶.

En la muestra del estudio, tres pacientes (13%) desarrollaron AC, pero solo dos de ellos recibieron tratamiento con IGIV. Teniendo esto en cuenta, el 9% de los pacientes que recibieron IGIV presentaron AC, en cualquier caso, valores superiores a los descritos por la AHA⁶. Sin embargo, estos datos se aproximan más a los descritos por Caballero-Mora²⁸ y Prieto²⁶ en sus estudios, cuyos valores de prevalencia de AC en nuestro medio son de 15,7% y 13% respectivamente. La resolución ecocardiográfica se produjo en los tres pacientes, hecho que coincide también con estos estudios.

A pesar de tratarse de una enfermedad con buen pronóstico, su importancia reside en la aparición

de AC. Por ello, numerosos estudios han relacionado factores clínicos y/o analíticos con el desarrollo de AC, lo cual supone una valiosa herramienta para identificar pacientes con alto riesgo de AC.

Aunque en la literatura médica encontramos numerosos estudios publicados, es difícil encontrar un consenso global. Se han relacionado los siguientes factores: sexo varón, edad <12-24 meses y >9 años, retraso en el diagnóstico y tratamiento (>10 días del inicio del cuadro febril sin recibir IGIV), enfermedad refractaria, fase febril de larga duración, PCR elevada, leucocitos >12 000/mm³, trombocitosis, hipoalbuminemia y anemia^{13-18,26,28,30}.

En el estudio de Beiser¹⁴ se encuentra relación entre el desarrollo de AC y sexo varón, al observarse AC en el 8,3% de mujeres frente al 17% de varones. En el estudio Caballero-Mora¹⁸, en el que se analizan posibles factores de riesgo en nuestro medio se obtienen diferencias estadísticamente significativas para sexo masculino, PCR elevada y anemia. En nuestra muestra, los tres pacientes que desarrollaron AC presentaban PCR >8 mg/dl, con un valor medio de 10,23 mg/dl; mientras que en los pacientes sin AC y elevación de la PCR, el valor medio encontrado fue de 8,1 mg/dl. Además dos de estos tres pacientes presentaron anemia. Sin embargo, solo un paciente fue varón.

En cuanto a la edad, los resultados del estudio de Honkanen¹⁵ muestran alteraciones ecocardiográficas en 10 de los 14 pacientes diagnosticados de EK <1 año. De los cinco pacientes de nuestra muestra que presentan alteraciones, tres tenían menos de 12 meses y uno más de nueve años.

En el estudio de Maric¹⁷ se describen como factores de riesgo leucocitosis, trombocitosis e hipoalbuminemia, datos que coinciden con los pacientes que desarrollan AC en nuestro estudio.

Berdej-Szczot¹⁸ analiza a 73 pacientes diagnosticados entre 2003 y 2016, concluyendo como factores de riesgo independientes: duración prolongada de la fiebre, enfermedad refractaria, diagnóstico tardío, curso sintomático sutil y trombocitosis. En nuestra muestra encontramos que dos de los pacientes con AC fueron diagnosticados y tratados

con un curso febril de >10 días, 13 y 14 días concretamente, siendo además uno refractario al tratamiento. El tercer paciente, a pesar de recibir tratamiento de forma correcta y precoz, continuó con fiebre diez días más, siendo por tanto también refractario a IGIV.

Limitaciones

Este trabajo está limitado por su naturaleza retrospectiva y el número reducido de pacientes, lo que dificulta el análisis estadístico al disminuir la potencia. Además, los diagnósticos se realizan a lo largo de 20 años, por lo que no hay uniformidad de protocolos en el manejo, pudiendo existir un sesgo de metodología. Se requieren estudios con series más amplias que nos permitan un mejor conocimiento de la enfermedad en nuestro medio.

CONCLUSIONES

En nuestra cohorte, la prevalencia de AC fue similar a la reportada en nuestro medio y superior a la descrita en los medios internacionales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kawasaki T. Acute febrile mucocutaneous síndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children. *Arerugi*. 1967; 16:178-222.
2. Rowley AH, Shulman ST. Kawasaki syndrome. *Pediatr Cardiol*. 1999;46:313-29.
3. Kao AS, Getis A, Brodine S, Burns JC. Spatial and temporal clustering of Kawasaki syndrome cases. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27:981.
4. Sundel R. Kawasaki disease: epidemiology and etiology. En: UpToDate [en línea] [consultado el 27/10/2017]. Disponible en www.uptodate.com/contents/kawasaki-disease-epidemiology-and-etiology
5. Holman RC, Belay ED, Christensen KY, Folkema AM, Steiner CA, Schonberger LB. Hospitalizations for Kawasaki síndrome among children in the United States, 1997-2007. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29:483-8.

Los factores de riesgo de AC encontrados en nuestra serie son semejantes a los descritos en la literatura médica, presentándose predominantemente en los niños con retraso en el diagnóstico y tratamiento, leucocitosis >12 000/ul, PCR >3 mg/dl y trombocitosis.

En nuestro medio, la EK se presentó fundamentalmente durante el invierno en mujeres de cinco años o menos, las cuales desarrollaron fiebre junto con cambios en la mucosa orofaríngea, así como PCR y VSG elevadas.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no presentar conflictos de intereses en relación con la preparación y publicación de este artículo.

ABREVIATURAS

AAS: ácido acetilsalicílico • **AC:** alteraciones coronarias • **AHA:** American Heart Association • **EK:** enfermedad de Kawasaki • **IGIV:** inmunoglobulina intravenosa • **PCR:** proteína C reactiva • **VSG:** velocidad de sedimentación globular.

6. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M, et al. Diagnosis, treatment and long-term management of Kawasaki disease: a scientific statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2017; 135:927-99.
7. Takahashi K, Oharaseki T, Yokouchi Y. Pathogenesis of Kawasaki disease. *Clin Exp Immunol*. 2011;164:20-22.
8. Matsubara T, Ichiyama T, Furukawa S. Immunological profile of peripheral blood lymphocytes and monocytes/macrophages in Kawasaki disease. *Clin Exp Immunol*. 2005;141:381-7.
9. Burgner D, Harnden A. Kawasaki disease: what is the epidemiology telling us about the etiology? *Int J Infect Dis*. 2005;9:185-94.
10. Amano S, Hazama F, Kubagawa H, Tasaka K, Haebara H, Hamashima Y. General pathology of Kawasaki disease: on the morphological alterations corresponding to the clinical manifestations. *Acta Pathol Jpn*. 1980;30:681-94.

11. Orenstein JM, Shulman ST, Fox LM, Baker SC, Takahashi M, Bhatti TR, et al. Three linked vasculopathic processes characterize Kawasaki disease: a light and transmission electronmicroscopic study. *PLoS One*. 2012;7: e38998.
12. Council on Cardiovascular Disease in the Young; Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease; American Heart Association. Diagnostic guidelines for Kawasaki disease. *Circulation*. 2001;103:335-6.
13. Sundel R, Klein-Gitelman M, Kaplan S, TePas E. Kawasaki disease: complications. En: UpToDate [en línea] [consultado el 27/10/2017]. Disponible en www.uptodate.com/contents/kawasaki-disease-complications
14. Beiser AS, Takahashi M, Baker AL, Sundel RP, Newburger JW, US Multicenter Kawasaki Disease Study Group. A predictive instrument for coronary artery aneurysms in Kawasaki disease. *Am J Cardiol*. 1998;81:1116-20.
15. Honkanen VE, McCrindle BW, Laxer RM, Feldman BM, Schneider R, Silverma ED. Clinical relevance of the risk factors for coronary artery inflammation in Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol*. 2003;24:122-6.
16. Koren G, Lavi S, Rose V, Rowe R. Kawasaki disease: review of risk factors for coronary aneurysms. *J Pediatr*. 1986;108:388-92.
17. Maric LS, Knezovic I, Papic N, Mise B, Roglic S, Markovinovic L, et al. Risk factors for coronary artery abnormalities in children with Kawasaki disease: a 10year experience. *Rheumatol Int*. 2015;35:1053-8.
18. Berdej-Szczot E, Małecka-Tendera E, Gawlik T, Firek-Pędras M, Szydłowski L, Gawlik A. Risk factors of immunoglobulin resistance and coronary complications in children with Kawasaki disease. *Kardiol Pol*. 2017;75:261-6.
19. Shulman ST. Intravenous immunoglobulin for the treatment of Kawasaki disease. *Pediatr Ann*. 2017;46: e25-e28.
20. Sundel R. Kawasaki disease: initial treatment and prognosis. En: UpToDate [en línea] [consultado el 27/10/2017]. Disponible en www.uptodate.com/contents/kawasaki-disease-initial-treatment-and-prognosis
21. Chen S, Dong Y, Yin Y, Krucoff MW. Intravenous immunoglobulin plus corticosteroid to prevent coronary artery abnormalities in Kawasaki disease: a meta-analysis. *Heart*. 2013;99:76-82.
22. Campbell AJ, Burns JC. Adjunctive therapies for Kawasaki disease. *J Infect*. 2016;72:1-5.
23. Kimura M, Harazaki M, Fukuoka T, Asakura I, Sakai H, Kamimaki T, et al. Targeted use of prednisolone with the second IVIG dose for refractory Kawasaki disease. *Pediatr Int*. 2017;59:397-403.
24. Martínez Ruiz M, del Castillo Martín F, Borque Andrés C, García Miguel MJ, de José Gómez MI, Martínez Cortés F, et al. Incidencia y características clínicas de la enfermedad de Kawasaki. *An Pediatr (Barc)*. 2003; 59:323-7.
25. Witt MT, Minich LL, Bohnsack JF, Young PC. Kawasaki disease: more patients are being diagnosed who do not meet American Heart Association criteria. *Pediatrics*. 1999;104:10.
26. Prieto Tato LM, Cuesta Rubio MT, Guillén Martín S, Ruiz Jiménez M, Cortés Coto MT, Rubio Gribble B, et al. Enfermedad de Kawasaki: diagnóstico y tratamiento. *An Pediatr (Barc)*. 2010;73:25-30.
27. Kawasaki T. Pediatric acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome with characteristic desquamation of fingers and toes: my clinical observation of fifty cases. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21:1-38.
28. Caballero-Mora FJ, Alonso-Martín B, Tamariz-Martel-Moreno A, Cano-Fernández J, Sánchez-Bayle M. Enfermedad de Kawasaki en 76 pacientes. Factores de riesgo de aparición de aneurismas coronarios. *An Pediatr (Barc)*. 2011;74:232-8.
29. González Pascual E, Villanueva Lamas J, Ros Viladoms J, Pons Odena M, Ruiz García-Diego S. Enfermedad de Kawasaki. Presentación de cincuenta casos. *An Pediatr Esp*. 1999;50:39-43.
30. Galeotti C, Kaveri SV, Cimaz R, Koné-Paut I, Bayry J. Predisposing factors, pathogenesis and therapeutic intervention of Kawasaki disease. *Drug Discov Today*. 2016;21:1850-7.



Review of the diagnosis and clinical features of Kawasaki disease: retrospective descriptive and analytical study

Beatriz Baleato Gómez, Carmen González Ávila, Borja Souto Cainzos, Beatriz Iglesias González, Cristina González Menchén, José Tomás Ramos Amador

Published online:
2-november-2017

Beatriz Baleato Gómez:
bea_0019@hotmail.com

Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario San Carlos. Madrid. España.

Abstract

Introduction: Kawasaki disease is an acute, febrile and self-limiting vasculitis that may be complicated by cardiovascular changes. Its diagnosis is based on clinical criteria. Although effective treatment is available, it is the leading cause of acquired heart disease in children in developed countries.

Objectives: to assess the prevalence of coronary artery abnormalities in paediatric patients diagnosed in our area, and the demographic, clinical and laboratory characteristics of the population under study, describing the risk factors for coronary involvement in children with Kawasaki disease.

Methods: we performed a retrospective review of the medical records of children given a diagnosis of Kawasaki disease between January 1997 and December 2016 at the Hospital Clínico San Carlos (Madrid, Spain). We defined Kawasaki disease as the presence of the clinical criteria proposed for its diagnosis by the American Academy of Pediatrics in 2017.

Results: cases of Kawasaki disease were most frequent in the winter ($n = 13$; 56.5%), in girls ($n = 12$; 52.2%) and in children aged 5 years or less ($n = 18$; 78.3%). Patients presented with fever ($n = 23$; 100%) and changes in the oropharyngeal mucosa ($n = 21$; 91.3%), with elevation of C-reactive protein and the erythrocyte sedimentation rate ($n = 20$; 86.95% and $n = 13$; 86.6%). Treatment consisted of intravenous immunoglobulin ($n = 22$; 95.7%) and acetylsalicylic acid at anti-inflammatory doses ($n = 22$; 95.7%) or antithrombotic doses ($n = 20$; 87%). Three patients (13%) developed coronary artery abnormalities that eventually resolved.

Conclusions: in our cohort, the prevalence of coronary complications was similar to the prevalence reported for Spain and higher than the prevalence reported in international studies. The main risk factors for coronary artery abnormalities were delays in diagnosis or treatment, a white blood cell count greater than 12 000 cells/ μ l, a serum level of C-reactive protein greater than 3 mg/dl and thrombocytosis.

Key words:

- Coronary disease
- Mucocutaneous lymph node syndrome
- Risk factors

Revisión clínica y diagnóstica de la enfermedad de Kawasaki: estudio descriptivo, retrospectivo y analítico

Resumen

Introducción: la enfermedad de Kawasaki es una vasculitis aguda, febril y autolimitada, que puede complicarse con alteraciones cardiovasculares. Su diagnóstico se basa en criterios clínicos. A pesar de un tratamiento eficaz, es la principal causa de cardiopatía adquirida en niños de países desarrollados.

Objetivos: analizar la prevalencia de alteraciones coronarias en pacientes pediátricos diagnosticados en nuestro medio; evaluar las características demográficas, clínicas y analíticas de la población de estudio y describir los factores de riesgo de alteración coronaria en niños con enfermedad de Kawasaki.

Métodos: se revisaron de forma retrospectiva las historias clínicas de los niños diagnosticados de enfermedad de Kawasaki desde enero de 1997 hasta diciembre de 2016 en el Hospital Clínico San Carlos (Madrid, España). Se consideró diagnóstico de enfermedad de Kawasaki la presencia de los criterios clínicos propuestos por la Academia Americana de Pediatría en 2017.

How to cite this article: Beatriz Baleato Gómez, Carmen González Ávila, Borja Souto Cainzos, Beatriz Iglesias González, Cristina González Menchén, José Tomás Ramos Amador. Revisión clínica y diagnóstica de la enfermedad de Kawasaki: estudio descriptivo, retrospectivo y analítico. Rev Pediatr Aten Primaria. 2017;20:15-24.

Key words:

- Coronary disease
- Mucocutaneous lymph node syndrome
- Risk factors

Resultados: la enfermedad de Kawasaki se presentó fundamentalmente durante el invierno (n = 13; 56,5%) en mujeres (n = 12; 52,2%) de cinco años o menos (n = 18; 78,3%), que desarrollaron fiebre (n = 23; 100%) junto con cambios en la mucosa orofaríngea (n = 21; 91,3%) y presentaron proteína C reactiva y velocidad de sedimentación globular elevadas (n = 20; 86,95% y n = 13; 86,6%). Fueron tratados con inmunoglobulina intravenosa (n = 22; 95,7%) y ácido acetilsalicílico a dosis antiinflamatoria (n = 22; 95,7%) o antiagregante (n = 20; 87%). Tres pacientes (13%) desarrollaron alteraciones coronarias, que terminaron remitiendo.

Conclusiones: en nuestra cohorte, la prevalencia de alteraciones coronarias fue similar a la reportada en nuestro medio y superior a la descrita en estudios internacionales. Los factores de riesgo de alteración coronaria son predominantemente niños con retraso en el diagnóstico y tratamiento, leucocitosis > 12 000/ul, proteína C reactiva > 3 mg/dl y trombocitosis.

INTRODUCTION

Kawasaki disease (KD), previously known as mucocutaneous lymph node syndrome, is an acute febrile vasculitis involving small- to medium-sized vessels. It was first described in 1967 by Tomisaku Kawasaki.¹ Although it is a self-limiting process occurring mainly in children, it can give rise to coronary complications associated with a significant morbidity and mortality. Thus, it is the leading cause of acquired heart disease in children in developed countries.²

Its incidence is higher in individuals of Asian descent^{3,4} (estimated incidence of 30.3/100 000 children aged less than 5 years) and males (1.5:1).^{5,6} It is less frequent in infants aged less than 6 months or children aged more than 5 years, and is usually diagnosed late, when there is a higher risk of coronary artery abnormalities (CAAs).

Although this disease has been known for 50 years, its aetiology remains unknown.^{4,7} It seems to involve genetic susceptibility (Asian ethnicity and positive family history), immunologic factors (it was initially hypothesised that it involved an immune response triggered by a superantigen, although recent studies have proposed a cascade response induced by a conventional antigen)^{6,8} and infectious factors (higher incidence in the winter, with a potential association with infection by viruses or bacteria such as parvovirus B19, retrovirus, Epstein-Barr virus, human herpesvirus, *Chlamydia pneumoniae* or *Mycoplasma* as well as staphylococcal or streptococcal toxic shock syndrome).

For all of the above, it is believed that the pathophysiology of KW involves an abnormal and stereotyped immune response in a genetically susceptible host to one of a variety of infectious agents or environmental factors.^{4,9}

Kawasaki disease is characterised by a systemic inflammation of medium-sized arteries and multiple organs and tissues during the acute phase. Its clinical presentation varies depending on the involved systems: gastrointestinal tract (abdominal pain, vomiting, diarrhoea, hepatitis, pancreatitis), lung (interstitial pneumonitis), meninges (aseptic meningitis, irritability), heart (coronary artery disease, myocarditis, pericarditis, valvulopathy), urinary tract (sterile pyuria), musculoskeletal system (arthritis, arthralgia) and lymph nodes (lymphadenopathy).^{4,6,10} The course of KD unfolds in three phases: a necrotising arteritis that is self-limiting (first two weeks), followed by subacute or chronic vasculitis, which in a small percentage of cases can last months or years with progression to luminal myofibroblastic proliferation.^{6,11}

The diagnosis of KD is based on clinical criteria^{1,6,12} and requires fever of at least 5 days' duration associated with 4 or more of the following: polymorphous rash, changes in distal extremities (redness and swelling in hands or feet, desquamation of periungual region starting 2 weeks after onset), changes in the oral mucosa (strawberry tongue, fissuring, erythema, dryness), bilateral non-exudative conjunctival injection or cervical lymphadenopathy at least 1.5 cm in diameter (usually unilateral). In the presence of 4 or more clinical criteria

(especially redness and swelling of the hands and feet), the diagnosis of KD can be made with only 4 days of fever. These inflammatory manifestations may develop sequentially. Complete or classic KD is diagnosed in patients that meet the case definition, and incomplete KD in patients with prolonged fever and fewer than 4 clinical criteria with compatible echocardiographic or laboratory findings.⁶

A high degree of suspicion is required in the presence of fever associated with any of the diagnostic clinical criteria, given the nonspecificity of the main signs and symptoms of KD. Due to the absence of a specific diagnostic test, the diagnosis of KD requires ruling out other diseases with a similar presentation.⁶

Laboratory tests typically reveal a normal or elevated white blood cell count with neutrophil predominance, elevated acute phase reactants (C-reactive protein [CRP] and erythrocyte sedimentation rate [ESR]), normocytic normochromic anaemia, sterile pyuria, low serum sodium and albumin levels, elevated serum liver enzymes, and thrombocytosis.⁶ Although nonspecific, laboratory findings support the diagnosis, and are of particular importance in the diagnosis of incomplete KD.

The most significant complications in terms of severity are those involving pathological changes in the coronary arteries. These include aneurysms, dilation, impaired vasodilation, narrowing of the arterial lumen, decreased myocardial contractility, mild heart valve regurgitation and pericardial effusion, with coronary aneurysms being the most frequent sequelae of KD. Approximately 25% of patients that do not receive early treatment with high-dose intravenous immunoglobulin (IVIG) develop cardiovascular complications, an incidence that dropped to 4% with the introduction of IVIG.² Recent studies suggest that a much higher proportion of children with KD experience subtle and often transient changes in the coronary arteries.¹³ The risk factors associated with the development of CAAs are not well established, although the literature has described associations with delayed diagnosis and late initiation IVIG therapy, age less

than 1 year or greater than 9 years, male sex, prolonged fever, failure of initial IVIG therapy and laboratory findings suggestive of severe and persistent inflammation.¹⁴⁻¹⁸

The incidence of CAAs is higher in patients with incomplete KD, a finding that has been associated with greater delays in diagnosis and treatment, as the disease may go unnoticed in these patients.¹⁸

The treatment recommended for the acute phase is combined therapy with IVIG and acetylsalicylic acid (ASA) after the diagnosis is confirmed, and preferably initiated before 10 days from onset.^{6,19}

Immunoglobulin is administered intravenously at a dose of 2 g/kg as a single infusion delivered over 10 to 12 hours. Although its mechanism of action is unknown, it appears to have a systemic anti-inflammatory effect and is considered the best treatment for the prevention of CAAs.^{6,19}

During the acute phase, it is recommended that ASA be given at anti-inflammatory doses of 30 to 100 mg/kg/day, divided in four doses. When the patient has been afebrile for 48 to 72 hours, it is lowered to an antithrombotic dose of 3 to 5 mg/kg for 6 to 8 weeks if the patient does not have coronary involvement.²⁰

Adjuvant treatment with corticosteroids can be considered in patients at high risk of developing CAAs.^{6,21}

The approach to cases refractory to initial treatment (10%-20% of the total), defined as those that do not respond by 36 hours from completion of the IVIG infusion, remains controversial.^{6,22} A second dose of IVIG is recommended, and treatment with corticosteroids (as an alternative to IVIG or combined with it) or infliximab may be considered. Alternative treatments may be considered for patients resistant to these drugs, such as cyclosporine or immunomodulatory monoclonal antibody therapy.^{6,22,23}

The outcome of KD depends on the development of CAAs. In Japan, KD recurs in approximately 3% of cases; recurrence is more frequent in the first two years from the initial episode and is associated with a higher risk of coronary sequelae. The mortality is

estimated at approximately 0.015% due to coronary sequelae, with a peak between 15 to 45 days after the onset of fever, and cases of sudden death occurring during the long-term followup.⁶

Hypothesis: the prevalence of CAAs in our patients is similar to the one reported in the literature. The risk factors for development of CAAs described in paediatric patients with a KD diagnosis will be the same in our sample.

Objectives: to analyse the prevalence of CAAs in paediatric patients diagnosed with KD in our region, describe the risk factors for CAAs in children with KD and assess the clinical, laboratory and demographic characteristics of the population under study.

MATERIALS AND METHODS

Study design

We conducted a retrospective observational analytical epidemiological study. The sample consisted of children included in the catchment area of the Hospital Clínico San Carlos (HCSC) in Madrid, Spain, that received a diagnosis of KD between January 1, 1997 and December 31, 2016.

Inclusion criteria: patients aged 0 to 18 years with a diagnosis of KD made in the period specified above. Exclusion criteria: patients with insufficient data (lack of data on the clinical criteria, laboratory tests or heart imaging tests used for diagnosis) or patients that received a working diagnosis of KD that was subsequently ruled out.

Ethical aspects

We retrieved data on test results and different variables from the electronic health records of patients after obtaining the approval and an exemption from informed consent from the Research Ethics Committee of the HCSC.

Methods

We conducted a retrospective review of the health records of children that received a diagnosis of KD

between January 1997 and December 2016 at the HCSC. We entered different epidemiologic, laboratory, treatment response and cardiovascular complication variables in a multipurpose form. The variables included in the study concerned the epidemiology of KD (age at diagnosis, sex, season, and length of hospital stays), its clinical presentation (fever, polymorphous rash, changes in distal extremities, cervical lymphadenopathy, changes in oral mucosa and conjunctival injection), laboratory findings (anaemia, leukocytosis with neutrophilia, thrombocytosis, elevated CRP, elevated ESR, elevated transaminases, hypoalbuminaemia, sterile pyuria and results of blood culture), response to treatment (duration of fever, use of ASA and IVIG), and cardiovascular complications (echocardiographic abnormalities, date of diagnosis and resolution).

We collected the data used for the statistical analysis from chart notes, discharge reports and reports of echocardiographic and laboratory test findings.

We defined KD based on the presence of the clinical criteria proposed by the American Academy of Pediatrics in 2017, according to which complete or classic KD is defined as at least 4 days of fever with 4 or more clinical criteria, and incomplete KD as at least 5 days of fever combined with 2 or 3 clinical criteria and echocardiographic or laboratory findings that support the diagnosis (CRP ≥ 3 mg/dl or ESR ≥ 40 mm/h accompanied by ≥ 3 additional criteria: albumin < 3 g/dl, anaemia, high serum level of alanine aminotransferase, thrombocytosis after 7 days with $\geq 450\ 000/\mu\text{l}$, white blood cells $\geq 12\ 000/\mu\text{l}$ or sterile pyuria). We defined KD refractory to IVIG as fever persisting more than 36 hours after completion of IVIG infusion.

The patients that received a KD diagnosis were admitted to the paediatric ward if fewer than 10 days had elapsed since onset, or if more than 10 days had elapsed but the patient remained febrile, had abnormal laboratory findings with elevation of acute phase reactants or had abnormal echocardiographic findings. Patients admitted to hospital were treated with IVIG administered as a single dose of 2g/kg or in 5 doses of 400 mg/kg, and ASA

at a dose of 80-100 mg/kg/day until the patient had been afebrile for at least 48 hours, followed by ASA at a maintenance dose of 3 to 5 mg/kg/day given once daily for 4 to 8 weeks if the patient had no CAAs. Patients were assessed by means of echocardiography, laboratory tests and electrocardiography at the time of diagnosis. After discharge, patients were followed up in the cardiology clinic, including echocardiographic assessments at 4 and 8 weeks post discharge, and thereafter depending on the presence or absence of CAAs.

Statistical analysis

In the statistical analysis, we summarised qualitative variables as frequency distributions and percentages. We summarised quantitative variables using the mean and standard deviation if they were normally distributed, and otherwise the median and interquartile range. We performed the statistical analysis with the software SPSS® Statistics version 23 (IBM).

RESULTS

A total of 25 patients received a diagnosis of KD between 1997 and 2016. Data concerning the diagnosis was missing in one patient, and KD ruled out in another after development of bilateral tonsillar exudate that responded well to oral antibiotic therapy, so these two patients were excluded from the study. Of the total patients in the sample ($n = 23$), 20 (87%) had a diagnosis of classic KD and 3 (13%) of incomplete KD. The median age at diagnosis in our sample was 2.8 years (range, 1.4-5.0).

When it came to sex, 11 were male (47.8%) and 12 female (52.2%). Cases were diagnosed most frequently in winter, in 13 patients (56.5%), followed by summer, in 5 patients (21.7%). The mean length of stay of the patients was 6 days (range, 4.0-12.0).

Clinical criteria

Our analysis of the clinical criteria showed that 20 patients (86.9%) presented with fever of 5 or

more days' duration. Cervical lymphadenopathies larger than 1.5 cm in diameter were found on palpation in 20 patients (86.9%). Nineteen patients had a polymorphous rash (82.6%). There were changes in the distal extremities in 17 patients (73.9%) and in the oral mucosa in 21 (91.3%). Lastly, 19 patients (82.6%) presented with bilateral non-exudative conjunctival injection. The patients presented with a mean of 4.17 ± 0.95 criteria, with a maximum of 5 criteria in 8 patients (34.7%) (Table 1).

Laboratory criteria

The results of our analysis of the data on laboratory testing were the following: 11 patients (47.8%) had leukocytosis with neutrophilia and 13 patients (59.1%) leukocytosis with more than $12\,000$ cells/mm³. As for changes in platelet counts, 9 patients (42.9%) had thrombocytosis, 2 (9.5%) thrombocytopenia and 10 (47.6%) counts within the normal range. Serum levels of CRP were elevated (> 3 mg/dl) in 20 patients (86.95%). The ESR was measured in 15 patients, and elevated values were found in 13 of them (86.6%). Haemoglobin levels were also recorded, with detection of anaemia in 10 patients (43.5%). Only 4 patients had sterile pyuria (18.2%). Blood cultures were performed in 10 patients and were negative in all. We also analysed the serum albumin level, which was only documented in 6 patients, and was low in half ($n = 3$) and within the normal range in the other half ($n = 3$), as well as serum transaminase levels, which were elevated in 11 patients (57.9%) and normal in 8 (42.1%).

Table 1. Most prevalent features in patients with a KD diagnosis

Fever ≥ 5 days	82.6% ($n = 19$)
Changes in oropharyngeal mucosa	91.3% ($n = 21$)
Bulbar conjunctival injection	82.6% ($n = 19$)
Rash	82.6% ($n = 19$)
Changes in extremities	73.9% ($n = 17$)
Cervical lymphadenopathy ≥ 1.5 cm	86.9% ($n = 20$)
Fever + ≥ 4 criteria	82.6% ($n = 19$)

Treatment

Of all patients in the study ($n = 23$), 22 (95.7%) received IVIG therapy. One patient was not treated with IVIG due to a late diagnosis (> 10 days), with normal laboratory and echocardiographic findings at the time of assessment in the emergency department. This patient received a diagnosis of classic KD and was only treated with ASA at an antithrombotic dose (3-5 mg/kg/day).

The dose administered to the patient was documented in 19 of them, of who 17 (89.5%) received a single 2 g/kg dose of IVIG, while the remaining 2 (10.5%) received 5 doses of 400 mg/kg, a low-dose scheme that been abandoned since 2004. The time elapsed from the onset of fever to initiation of IVIG therapy was 7 days (5.0-9.0), with a delay of more than 10 days in 3 of the patients.

As for treatment with ASA, 22 patients (95.7%) received it at anti-inflammatory doses (80-100 mg/kg/day), initiated 0 to 2 days from admission. The duration of treatment with ASA was only documented in 15 patients, in whom treatment lasted 2.5 to 4.0 days. On the other hand, 20 patients (87%) received ASA at antithrombotic doses (3-5 mg/kg/day), of who 1 had not previously received it at an anti-inflammatory dose. None of the patients received clopidogrel.

The response to IVIG therapy was documented in 20 patients, of who 6 (30%) had refractory KD. Five patients (22.7%) received a second IVIG dose, of who 3 had refractory KD based on the study definition.

Coronary artery abnormalities

Of the 23 patients in the sample, 3 developed CAAs (13%): one, coronary artery dilation (patient A), another aneurysm (patient B) and the last one dilation and aneurysms (patient C).

Patient A was a girl aged 5 years who received a diagnosis of classic KD during the winter. Patient B was a boy aged 8 months who received a diagnosis of classic KD in the winter. Lastly, patient C was a girl aged 12 months who received a diagnosis of incomplete KD in the winter.

The laboratory abnormalities found in patient A were leukocytosis with a left shift (white blood cells 25 300/ μ l with 68.3% neutrophils), thrombocytosis (714 000/ μ l), sterile pyuria (25 white blood cells per high-power field) and elevation of CRP (11.6 mg/dl) and ESR (116 mg/dl). Patient B had leukocytosis (14 460/ μ l), elevation of CRP (8.3 mg/dl) and ESR, thrombocytosis (992 000/ μ l), anaemia (12,6 g/dl), a negative blood culture and hypoalbuminaemia. Patient C presented with leukocytosis with neutrophilia (19 600/ μ l with 57.7% neutrophils), thrombocytosis (527 000/ μ l), elevated CRP (10.8 mg/dl), anaemia (10.7 g/dl), sterile pyuria, hypoalbuminaemia and mild elevation of liver transaminases.

When it came to treatment, patient A did not receive IVIG, but was treated with ASA alone at an antithrombotic dose for 3 months. Patient B was treated with a 2g/kg dose of IVIG 5 days after the onset of fever and ASA at an anti-inflammatory dose for 23 days and then at an anti-thrombotic dose for 6.5 months. His fever persisted 240 hours after initiation of treatment, so he needed an additional dose of IVIG. Last of all, patient C was treated with a 2 g/kg dose of IVIG 13 days after the onset of fever and ASA at an anti-inflammatory dose for 3 days and at an anti-thrombotic dose for 36 months. The patient continued to have fever 120 hours after initiation of treatment, so she required retreatment with IVIG.

As for the echocardiographic findings, patient A received a diagnosis of coronary artery dilation from the third follow-up echocardiographic assessment performed 1 month and 25 days after diagnosis of KD, following normal first and second follow-up assessments 13 and 32 days after diagnosis, respectively. The fourth follow-up examination, performed 27 days after detection of the abnormality, revealed that it had resolved. In patient B, the second follow-up echocardiographic examination 17 days after the diagnosis of KD detected aneurysms, after a normal initial follow-up examination 2 days after diagnosis. The abnormality had resolved by the fourth follow-up examination, performed 6 months and 20 days after detection of

the aneurysms. Patient C received a diagnosis of KD, dilation and aneurysms on the day of admission. We did not find data on the followup of CAAs in this patient, save for one follow-up assessment 2 years later that found no abnormalities in the coronary arteries (Table 2).

There were also 2 patients with other cardiovascular complications: a girl aged 12 years with a diagnosis of incomplete KD in whom the first echocardiographic examination performed 2 days after diagnosis revealed mild ventricular dysfunction, which resolved by 16 days of followup, and lastly 1 boy aged 20 months with incomplete KD in whom the first follow-up examination 2 days after diagnosis revealed mild pericardial effusion at the level of the right atrium and ventricle, which had resolved at 1 month.

DISCUSSION

Kawasaki disease is an acute, self-limiting, febrile systemic vasculitis of unknown aetiology.⁷ In Spain, its incidence is of 15.1 per 100 000 children aged 5 or more years,²⁴ somewhat lower to that reported in the United States, estimated at 25 cases per 100 000 children aged 5 or more years.⁵

To date, there are no known pathognomonic clinical findings or specific diagnostic tests for KD, so the diagnosis is based on a series of clinical criteria⁶ that are also of limited usefulness, as they are not completely sensitive.²⁵ Based on these criteria,

patients may receive a diagnosis of complete or incomplete KD.

The patients with KD included in our sample had demographic, clinical and laboratory characteristics consistent with previous descriptions in the medical literature.

Most of the cases were diagnosed in children aged less than 5 years (78.3%; n = 18), during winter or summer (78.3%; n = 18). These data were similar to those found by other case series, such as the one published by Prieto Tato *et al.*,²⁶ where the case distribution by sex was 11 male (47.8%) and 12 female (52.2%). Since the remaining demographic characteristics of our sample were consistent with the literature, we believe that the predominance of the female sex found in our study could be due to our sample being too small for the assessment of a dichotomous variable with a very small margin of difference (1.5 male: 1 female).⁵

In our patients, KD manifested with fever (100%; n = 23) accompanied by changes in the oropharyngeal mucosa (91.3%, n = 21), bilateral non-exudative conjunctival injection (86.9%, n = 20), cervical lymphadenopathy on palpation (86.9%, n = 20) and polymorphous rash (82.6%; n = 19), while changes in distal extremities were the least prevalent feature in our sample (73.9%, n = 17). The clinical presentation was similar in the patients analysed by Prieto Tato,²⁶ with a predominance of fever and oropharyngeal involvement (100%) and extremity involvement being the least frequent

Table 2. Clinical characteristics, type of treatment and echocardiographic findings in patients with Kawasaki disease and coronary artery abnormalities

Age (months)	Sex	Clinical criteria	Duration of fever at treatment initiation (days)	Treatment	Persistence of fever after treatment (hours)	Echocardiographic findings at diagnosis	Resolution of coronary artery abnormalities after diagnosis
60 (5 years)	Female	5	14	ASA	Not treated	Dilation	27 days
8	Male	5	5	IVIG 2 g/kg + ASA. 2nd dose of IVIG	240	Dilation of RCA, LCA and LADA	6 months
12	Female	3	13	IVIG 2 g/kg + ASA. 2nd dose of IVIG	120	Dilation of RCA and aneurysms in LCA and LADA	Resolved at 2 years

LADA: left anterior descending artery; ASA: acetylsalicylic acid; IVIG: intravenous immunoglobulin; LCA: left coronary artery; RCA: right coronary artery.

manifestation (67%).²⁶ This is also consistent with the sample described by Kawasaki,²⁷ who reported fever with a temperature greater than 38 °C lasting more than 6 days as the most frequent presenting symptom (100%, n = 50), followed by bilateral non-exudative conjunctival injection (98%, n = 49) and changes in the oral mucosa (96%, n = 48), with changes in the extremities being once again the least frequent manifestation (44%, n = 22).²⁷ We believe that a high correlation in clinical features is to be expected in a disease whose diagnosis is based on the presence of such manifestations. At present, abnormal blood test results are not among the criteria used to diagnose KD, but they are suggestive of the disease and used to support the diagnosis of KD. The most frequent abnormalities found in our study were elevation of CRP levels and the ESR (86.95% and 86.6%, respectively), the parameters that are considered most suggestive of KD by the American Heart Association (AHA).⁶ Other relevant abnormalities include leukocytosis, neutrophilia, thrombocytosis, anaemia and elevation of liver transaminases, which were found in approximately half of our sample. This was consistent with the findings of other studies conducted in Spain.^{28,29}

Coronary artery abnormalities constitute the most frequent cardiovascular complication in KD, with a prevalence of 25% that drops to approximately 4% in patients treated with a single dose of IVIG. In most cases, they are dilations that resolve within 4 to 8 weeks, but some patients develop large aneurysms that pose a risk of myocardial infarction and sudden death.⁶

In the sample under study, 3 patients (13%) developed CAAs, but only 2 were treated with IVIG. Based on these data, 9% of the total patients treated with IVIG developed CAAs, an incidence that in any case was above the one described by the AHA.⁶ However, our data were similar to those of the studies by Caballero-Mora²⁸ and Prieto,²⁶ which reported a prevalence of CAAs in Spain of 15.7% and 13%, respectively. All of our 3 patients experienced echocardiographic resolution, which was also consistent with those studies.

Although the prognosis of KD is good, its outcome depends on the development of CAAs. For this reason, numerous studies have analysed the association between clinical or laboratory features and the development of CAAs, which may be useful for the identification of patients at high risk of CAAs.

Although numerous studies have been published in the medical literature, there is no overall consensus. The following associated factors have been described: male sex, age < 12-24 months and > 9 years, delayed diagnosis and treatment (> 10 days since onset of fever without IVIG therapy), refractory disease, prolonged fever, CRP elevation, white blood cell count > 12 000/mm³, thrombocytosis, hypoalbuminaemia and anaemia.^{13-18,26,28,30}

The study by Beiser *et al.*¹⁴ found a correlation between development of CAAs and male sex, as CAAs were found in 8.3% of female patients compared to 17% of male patients. The study by Caballero-Mora *et al.*²⁸ that analysed possible risk factors in Spain found statistically significant differences for male sex, elevated CRP levels and anaemia. In our sample, the 3 patients that developed CAAs had CRP levels greater than 8 mg/dl, with a mean level of 10.23 mg/dl, while the mean level found in patients without CAAs and elevated CRP levels was 8.1 mg/dl. In addition, 2 of these 3 patients had anaemia. However, only one of them was male.

As for age, the results of the study by Honkanen *et al.*¹⁵ showed echocardiographic changes in 10 out of the 14 patients that received a diagnosis of KD before age 1 year. Of the 5 patients with echocardiographic abnormalities in our sample, 3 were aged less than 12 months and 1 more than 9 years.

The study published by Maric¹⁷ identified leukocytosis, thrombocytosis and hypoalbuminaemia as risk factors, which was consistent with the findings in the patients that developed CAAs in our study.

Berdej-Szczot¹⁸ analysed 73 patients with cases diagnosed between 2003 and 2016, and concluded that the independent risk factors were prolonged duration of fever, refractory disease, delayed diagnosis, mild presentation and thrombocytosis. In our sample, we found that 2 of the patients with

CAAs received the diagnosis and initial treatment more than 10 days after the onset of fever, on days 13 and 14, specifically, of who 1 did not respond to treatment. The third such patient continued to have fever for 10 more days despite early diagnosis and treatment, and was therefore also nonresponsive to IVIG.

Limitations

This study is limited by its retrospective design and the small sample size, which reduced the power of the statistical analysis. Furthermore, it includes cases diagnosed over the course of 20 years, which means that the management of the disease was heterogeneous and may have been a source of bias. Further studies with larger samples are required to improve our knowledge of this disease in Spain.

CONCLUSIONS

In our cohort, the prevalence of CAAs was similar to the one reported in Spain and higher than the prevalence described in international studies.

REFERENCES

1. Kawasaki T. Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children. *Arerugi*. 1967;16:178-222.
2. Rowley AH, Shulman ST. Kawasaki syndrome. *Pediatr Cardiol*. 1999;46:313-29.
3. Kao AS, Getis A, Brodine S, Burns JC. Spatial and temporal clustering of Kawasaki syndrome cases. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27:981.
4. Sundel R. Kawasaki disease: epidemiology and etiology. In: UpToDate [online] [accessed 27/10/2017]. Available at www.uptodate.com/contents/kawasaki-disease-epidemiology-and-etiology
5. Holman RC, Belay ED, Christensen KY, Folkema AM, Steiner CA, Schonberger LB. Hospitalizations for Kawasaki syndrome among children in the United States, 1997-2007. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29:483-8.

The risk factors for CAAs found in our patients were similar to those described in the medical literature, as they mainly occurred in patients with delayed diagnosis and treatment, a white blood cell count greater than $>12\,000$ cells/ μl , a CRP level of less than 3 mg/dl and thrombocytosis.

In our region, KD cases occurred most frequently during the winter, in girls and in children aged 5 years or fewer, and presented with fever, changes in the oropharyngeal mucosa and elevation of CRP and the ESR.

CONFLICTS OF INTEREST

The authors have no conflicts of interest to declare in relation to the preparation and publication of this article.

ABBREVIATIONS

ASA: acetylsalicylic acid • **AHA:** American Heart Association • **CAA:** coronary artery abnormality • **CRP:** C-reactive protein • **ESR:** erythrocyte sedimentation rate • **IVIG:** intravenous immunoglobulin • **KD:** Kawasaki disease.

6. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M, et al. Diagnosis, treatment and long-term management of Kawasaki disease: a scientific statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135:927-99.
7. Takahashi K, Oharaseki T, Yokouchi Y. Pathogenesis of Kawasaki disease. *Clin Exp Immunol*. 2011;164:20-22.
8. Matsubara T, Ichiyama T, Furukawa S. Immunological profile of peripheral blood lymphocytes and monocytes/macrophages in Kawasaki disease. *Clin Exp Immunol*. 2005;141:381-7.
9. Burgner D, Harnden A. Kawasaki disease: what is the epidemiology telling us about the etiology? *Int J Infect Dis*. 2005;9:185-94.
10. Amano S, Hazama F, Kubagawa H, Tasaka K, Haebara H, Hamashima Y. General pathology of Kawasaki disease: on the morphological alterations corresponding to the clinical manifestations. *Acta Pathol Jpn*. 1980;30:681-94.

11. Orenstein JM, Shulman ST, Fox LM, Baker SC, Takahashi M, Bhatti TR, et al. Three linked vasculopathic processes characterize Kawasaki disease: a light and transmission electronmicroscopic study. *PLoS One*. 2012;7:e38998.
12. Council on Cardiovascular Disease in the Young; Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease; American Heart Association. Diagnostic guidelines for Kawasaki disease. *Circulation*. 2001;103:335-6.
13. Sundel R, Klein-Gitelman M, Kaplan S, TePas E. Kawasaki disease: complications. In: UpToDate [online] [accessed 27/10/2017]. Available at www.uptodate.com/contents/kawasaki-disease-complications
14. Beiser AS, Takahashi M, Baker AL, Sundel RP, Newburger JW, US Multicenter Kawasaki Disease Study Group. A predictive instrument for coronary artery aneurysms in Kawasaki disease. *Am J Cardiol*. 1998; 81:1116-20.
15. Honkanen VE, McCrindle BW, Laxer RM, Feldman BM, Schneider R, Silverma ED. Clinical relevance of the risk factors for coronary artery inflammation in Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol*. 2003;24:122-6.
16. Koren G, Lavi S, Rose V, Rowe R. Kawasaki disease: review of risk factors for coronary aneurysms. *J Pediatr*. 1986;108:388-92.
17. Maric LS, Knezovic I, Papic N, Mise B, Roglic S, Markovinovic L, et al. Risk factors for coronary artery abnormalities in children with Kawasaki disease: a 10year experience. *Rheumatol Int*. 2015;35:1053-8.
18. Berdej-Szczot E, Małecka-Tendera E, Gawlik T, Firek-Pędras M, Szydłowski L, Gawlik A. Risk factors of immunoglobulin resistance and coronary complications in children with Kawasaki disease. *Kardiol Pol*. 2017;75:261-6.
19. Shulman ST. Intravenous immunoglobulin for the treatment of Kawasaki disease. *Pediatr Ann*. 2017; 46:e25-e28.
20. Sundel R. Kawasaki disease: initial treatment and prognosis. In: UpToDate [online] [accessed 27/10/2017]. Available at www.uptodate.com/contents/kawasaki-disease-initial-treatment-and-prognosis
21. Chen S, Dong Y, Yin Y, Krucoff MW. Intravenous immunoglobulin plus corticosteroid to prevent coronary artery abnormalities in Kawasaki disease: a meta-analysis. *Heart*. 2013;99:76-82.
22. Campbell AJ, Burns JC. Adjunctive therapies for Kawasaki disease. *J Infect*. 2016;72:1-5.
23. Kimura M, Harazaki M, Fukuoka T, Asakura I, Sakai H, Kamimaki T, et al. Targeted use of prednisolone with the second IVIG dose for refractory Kawasaki disease. *Pediatr Int*. 2017;59:397-403.
24. Martínez Ruiz M, del Castillo Martín F, Borque Andrés C, García Miguel MJ, de José Gómez MI, Martínez Cortés F, et al. Incidencia y características clínicas de la enfermedad de Kawasaki. *An Pediatr (Barc)*. 2003; 59:323-7.
25. Witt MT, Minich LL, Bohnsack JF, Young PC. Kawasaki disease: more patients are being diagnosed who do not meet American Heart Association criteria. *Pediatrics*. 1999;104:10.
26. Prieto Tato LM, Cuesta Rubio MT, Guillén Martín S, Ruiz Jiménez M, Cortés Coto MT, Rubio Gribble B, et al. Enfermedad de Kawasaki: diagnóstico y tratamiento. *An Pediatr (Barc)*. 2010;73:25-30.
27. Kawasaki T. Pediatric acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome with characteristic desquamation of fingers and toes: my clinical observation of fifty cases. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21:1-38.
28. Caballero-Mora FJ, Alonso-Martín B, Tamariz-Martel-Moreno A, Cano-Fernández J, Sánchez-Bayle M. Enfermedad de Kawasaki en 76 pacientes. Factores de riesgo de aparición de aneurismas coronarios. *An Pediatr (Barc)*. 2011;74:232-8.
29. González Pascual E, Villanueva Lamas J, Ros Viladoms J, Pons Odena M, Ruiz García-Diego S. Enfermedad de Kawasaki. Presentación de cincuenta casos. *An Pediatr Esp*. 1999;50(1):39-43.
30. Galeotti C, Kaveri SV, Cimaz R, Koné-Paut I, Bayry J. Predisposing factors, pathogenesis and therapeutic intervention of Kawasaki disease. *Drug Discov Today*. 2016;21:1850-7.