

La enfermedad de Kawasaki: Un diagnóstico a tener en cuenta en el niño con fiebre

Kawasaki-ren gaixotasuna: Kontuan hartu beharreko diagnostikoa, haurrak sukarra baldin badu

M.P. Angulo Barreras, M.M. Navarro De Prado, M.J. Martínez González, A. Ortiz Andrés, M. Labayru Echeverría, A. Sojo Aguirre

Unidad de Lactantes, Departamento de Pediatría, Hospital de Cruces, Barakaldo, Vizcaya

Correspondencia M.P. Angulo Barreras, Unidad de Lactantes, Departamento de Pediatría, Hospital de Cruces, Pza. de Cruces s/n, 48903 Barakaldo, Vizcaya.

LABURPENA

Kawasaki-ren gaixotasuna prozesu bat da behar baino gutxiagotan diagnostikatzeko dena. Izan ere, batzuetan era ezohizkoan gertatzen da edo ez da burutzen, eta gainera, bere zeinuak eta sintomak, eta orobat, laboratoriko datuak zehaztugabeak izan ohi dira eta infekzio biralak sortutako antza izaten dute.

Hori dela-eta, berriro aztertu dugu gaia, pediatrik are hobeto ezagut dezagun gaixotasun hau: nola agertzen den eta nolako diagnostikoa, pronostikoa eta tratamendua dituen. Horrela, berandu edo gaizki diagnostikatzeko saihestu dezagun, eta batez ere, pazienteen pronostikoak okerragora egin ez dezan.

GAKO-HITZAK

Kawasaki-ren gaixotasuna; haurtzaroa.

una vasculitis sistémica aguda de etiología desconocida, que afecta a los vasos de pequeño y mediano calibre, con una especial predilección por las arterias coronarias produciendo fundamentalmente dilataciones y aneurismas⁽¹⁻³⁾.

Fue descrita por primera vez en 1967 por Tomisaku Kawasaki, un pediatra alergólogo japonés⁽³⁾, como un síndrome febril agudo con afectación mucocutánea y ganglionar, considerándose un proceso autolimitado y benigno⁽²⁻⁴⁾. Los primeros casos publicados en España lo fueron en 1977 por Egues y cols.⁽⁵⁾

Desde entonces se han documentado más de 100.000 casos en Japón donde la enfermedad es endémica, se ha constatado que puede ser mortal en aproximadamente el 1% de los afectados, y su pronóstico a largo plazo es hoy por hoy desconocido^(2,4,6).

RESUMEN

La enfermedad de Kawasaki (EK) es un proceso que se infradiagnostica, por tratarse de una enfermedad que en ocasiones cursa de modo atípico o incompleto y porque además presenta una evolución mundial que puede afectar a todos los grupos raciales, aunque tiene predisposición por la raza asiática y, sobre todo por las veces a una infección viral.

Realizamos una revisión del tema con el objetivo de contribuir en el acercamiento del pediatra a una mejor conocimiento de esta enfermedad, sus manifestaciones clínicas, su diagnóstico, su pronóstico y su tratamiento, intentando así evitar un reconocimiento tardío o un diagnóstico incorrecto que repercutan en un empeoramiento en el pronóstico de estos pacientes.

EPIDEMIOLOGÍA

Se trata de una enfermedad de distribución mundial que puede afectar a todos los grupos raciales, aunque tiene predisposición por la raza asiática y, sobre todo por los niños de origen japonés^(1,3,7). La incidencia anual en este país es de 40-195 por 100.000 niños menores de 5 años^(2,4,8), en comparación con el 1,1-9 por 100.000 de USA^(2,6,9) y el 1,5-3,5 por 100.000 de Gran Bretaña^(2,4,8). En España se desconoce la tasa anual de incidencia. Hasta la fecha se han reportado 161 casos en 17 años (desde 1978 a 1995)⁽¹⁰⁾.

Es de presentación endémica, produciéndose también brotes epidémicos con extensión típica en oleadas, que se repiten con una periodicidad aproximada de cada 3 años^(3,6,7).

Constituye un proceso casi exclusivo de la infancia ya que el 80-85% de los afectados son niños menores de 5 años. Aisladamente se han descrito casos de adultos. El

PALABRAS CLAVE

Enfermedad de Kawasaki; Infancia.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Kawasaki (EK) es

TABLA I. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA ENFERMEDAD DE KAWASAKI

- A. Fiebre persistente de 5 días o más.
- B. Inyección conjuntival bilateral.
- Alteraciones de los labios y la cavidad oral.
- Examen polimorfo.
- Alteraciones de las extremidades:
 - Fase inicial: Eritema palmoplantar.
 - Edema indurado en manos y pies.
 - Fase de convalecencia: Descamación membranosa de los pulpejos.
- Linfadenopatía cervical aguda no purulenta.

Diagnóstico

- A + 4 criterios del grupo B.
- Si evidencia de aneurismas coronarios en ecocardiografía: A + 3 criterios de B.

pico de edad de máxima aparición es a los 6-12 meses en Japón y algo superior en Europa y USA, entre el año y los 2 años. Existe un predominio de casos en los meses de finales del invierno y principios de la primavera. Afecta más frecuentemente a varones, con una relación varón: mujer de 1,3-1,5:1^(2,3,7).

No se ha demostrado que exista una transmisión de persona a persona, siendo raros los casos secundarios en contactos. Se ha visto una mayor incidencia en los hermanos gemelos de los afectados, sobre todo si son menores de 2 años, desarrollando la EK con pocos días de intervalo sugiriendo más una exposición a un agente común que una transmisión secundaria^(2,6,7).

ETIOPATOGENIA

La etiología de este trastorno sigue siendo un enigma. Se ha relacionado con múltiples agentes como metales pesados, fármacos, poluentes ambientales y, sobre todo con gran variedad de microorganismos como rickettsias, retrovirus, estreptococo, CMV, EBV, parvovirus B19, y *propionibacterium acnes*^(5,8,11). Recientemente, por su similitud con el síndrome del shock tóxico, la escarlatina, y el síndrome de la piel es-

caldada estafilocócico, se ha considerado que la EK al igual que éstos, está mediada por toxinas que se comportan como superantígenos. Estos superantígenos producirían un disturbio inmunológico con activación policlonal de los linfocitos T y liberación masiva de citoquinas ocasionando una vasculitis generalizada por daño celular a nivel del endotelio vascular^(8,12,13).

CLÍNICA

Los síntomas se pueden clasificar en dos categorías.

La primera categoría la constituyen las manifestaciones principales y comprenden lo que se ha denominado los *criterios clínicos* de la EK, dictados por «The Japan Kawasaki Disease Committee»^(14,15) (Tabla I). La secuencia de estas manifestaciones sigue un patrón que consiste en^(3,9,16):

- Aparición de *fiebre* como síntoma inicial y fundamental. Es de inicio brusco, en picos de elevada cuantía y con escasa respuesta a antipiréticos. Su duración oscila de una a dos semanas aunque puede persistir como febrícula dos a tres semanas más.
- Junto con la fiebre o 24 horas después, surge un *rash cutáneo* en el 80-85% de



Figura 1. Rash cutáneo morbiliforme, más acentuado en el periné.

los casos. Suele desaparecer generalmente al cabo de una semana. Es polimorfo, más a menudo morbiliforme aunque también puede ser escarlatini-forme o urticariforme e incluso como pequeñas pústulas. No es vesiculoso. Afecta más a tronco y extremidades y suele acentuarse a nivel del periné (Fig. 1).

- Entre el primero y el quinto día, aparecen la *inyección conjuntival* en el 85-90% y las *alteraciones orofaríngeas* en el 75-90% de los afectados. La conjuntivitis afecta fundamentalmente a la conjuntiva bulbar, no existe exudado y se mantiene durante toda la fase aguda de la enfermedad. Las manifestaciones orales consisten en eritema y agrietamiento de los labios, lengua aframbuesada y eritema difuso de la orofaringe (Fig. 2).
- Paralelamente, aparecen en el 70% de los enfermos las *alteraciones de las extremidades* que consisten en eritema y edema indurado, que no deja fóvea, en manos y pies. A las 2 semanas surge una



Figura 2. Alteraciones orofaríngeas y de los labios.



Figura 3. Descamación típica periungueal.

descamación característica periungueal (Fig. 3) y a los 2-3 meses unos surcos transversales profundos a nivel de las uñas, denominados líneas de Beau.

- La presencia de una *adenopatía cervical* unilateral de tamaño superior a 1,5 cm constituye el criterio clínico menos frecuente, advirtiéndose en el 50-75% de los pacientes. Es moderadamente dolorosa, no fluctúa ni supura y suele desaparecer a la vez que la fiebre.

En la segunda categoría se incluyen aquellos hallazgos clínicos adicionales aunque no menos importantes, entre los que destacan las *manifestaciones cardíacas*. Estas constituyen la complicación más grave e importante de la EK y condicionan el pronóstico a corto, medio y largo plazo del paciente^(9,17). En la actualidad ha sustituido a la fiebre reumática como causa principal de cardiopatía adquirida en la infancia en los países desarrollados^(7,17). Están presentes en

aproximadamente el 30% de los afectados, y pueden verse involucrados tanto el pericardio, como el endocardio, el miocardio y el tejido valvular, aunque lo característico son las *anomalías coronarias*. Las alteraciones coronarias se encuentran en el 20-25% de los niños no tratados y comprenden las ectasias y los aneurismas (fusiformes o saculares) fundamentalmente⁽⁹⁾. Los factores asociados con un mayor riesgo de estos últimos (Tabla II) son principalmente el sexo masculino, la edad inferior a 1 año, la existencia de otros signos o síntomas de afectación cardíaca, y un período prolongado de inflamación como son la fiebre de más de 16 días o la recurrencia de ésta tras un intervalo afebril de al menos 24 horas^(7,18,19). Los aneurismas se detectan más comúnmente entre los 10 días y las 4 semanas del inicio de los síntomas^(9,11). Su diagnóstico es básicamente ecocardiográfico (Fig. 4a). Esta técnica comienza a utilizarse por primera vez en la detección de las lesiones en las arterias coronarias, en 1977. Ocasionalmente y en casos individualizados se precisa una angiografía coronaria^(9,20,21) (Fig. 4b). En general, se piensa que los aneurismas menores de 8 mm tienden a regresar espontáneamente en el primer y segundo año, mientras que los de mayor tamaño (denominados gigantes) tienen menos posibilidades de desaparecer y conllevan una morbilidad mayor^(1,6,9). Otros factores favorecedores de la resolución son el sexo femenino, la edad menor de un año y los de morfología fusiforme⁽³⁾.

Además de las manifestaciones cardíacas existen otras características que se asocian frecuentemente con la EK^(3,9,22). La irritabilidad y los cambios de humor son casi universales. Aproximadamente la tercera parte presentan aletargamiento llamativo durante la fase febril y una pequeña parte evoluciona incluso al coma. Un 25% muestra un síndrome meníngeo tipo meningitis aséptica. La afectación articular como ar-

TABLA II. FACTORES ASOCIADOS CON MAYOR RIESGO DE ANEURISMAS CORONARIOS . BAREMO DE ASAI MODIFICADO (17)

	Score		
	2	1	0
Edad	—	+	—
Sexo	—	Varón	—
Días de fiebre	≥ 16	14-15	£ 13
VSG	≥ 101	60-100	< 60
Días de elevación de VSG	> 30	—	—
Hemoglobina	—	< 10 g / dl	—
Recuento leucocitario	> 30.000	26-30.000	< 26.000
Arritmias	+	—	—
Cardiomegalia	—	+	—
Anomalías ECG	+	—	—

Score ≥ 6 sugiere riesgo aumentado de aneurismas coronarios.

**Figura 4a.** Visualización por ecocardiografía de los aneurismas coronarios.

tralgias y/o artritis se describe en un 20-40% de los niños. Son también comunes el dolor abdominal, la diarrea, y los vómitos. En un 10% se documenta un incremento discreto de las transaminasas y un hidrops vesicular evidente por ecografía. Es habitual la existencia de una piuria estéril secundaria a uretritis. Menos frecuentes son la neumonía, la otitis media, la miositis, la uveítis anterior y el eritema e induración a nivel de la zona de vacunación reciente de BCG.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico es eminentemente clínico de acuerdo con los criterios anteriormente expuestos, y de exclusión⁽³⁾. Debe hacerse el despistaje de otras afecciones que cursan con fiebre y exantema^(2,3,9) (Tabla III). Se han reportado formas atípicas o de expresión clínica incompleta en un 7-10% de los casos⁽¹⁾.

Las pruebas analíticas no muestran ninguna especificidad, y en general ponen de

manifiesto una leucocitosis moderada con neutrofilia, una anemia normocítica y normocrómica de escasa repercusión y autolimitada, y una elevación en los reactantes de fase aguda tales como la velocidad de sedimentación globular, la proteína C reactiva y la alfa-1 antitripsina, que persisten alterados durante 6-8 semanas. Es característica una trombocitosis importante en la 2ª semana de evolución^(3,15,23). Se comprueba un aumento de la Ig E, un descenso de los linfocitos CD8 con incremento en la relación CD4/CD8 y la presencia en ocasiones de inmunocomplejos circulantes^(3,5,23).

TRATAMIENTO

Los principales objetivos terapéuticos son disminuir la inflamación y evitar la trombosis inhibiendo la agregación plaquetaria⁽²⁴⁾. Se emplean con este fin el ácido acetil salicílico (AAS) y la gammaglobulina intravenosa (IGIV).

El AAS se utiliza a dosis de 80-100 mg por kg de peso y día hasta la desaparición de la fiebre o durante un período de 14 días. Posteriormente, se continúa con una dosis reducida de 3-5 mg/kg/día hasta cubrir 6-8 semanas de tratamiento en el caso de no existir aneurismas coronarios, o si por el contrario se ha desarrollado afectación cardíaca ésta se mantiene de forma prolongada hasta la resolución de las alteraciones o de manera indefinida^(3,12,23,24).

La IGIV, que comenzó a utilizarse en 1984 por Furusho en Japón, ha demostrado su eficacia en el tratamiento de esta enfermedad al observarse una disminución significativa de las anomalías en las arterias coronarias (la incidencia en pacientes tratados es inferior al 5%), cuando se emplea en los primeros 10 días tras el inicio de la fiebre^(21,24-26). También posee un efecto antiinflamatorio mejorando llamativamente el pronóstico de la EK. Su mecanismo de ac-



Figura 4b. Visualización por angiografía de los aneurismas coronarios.

TABLA III. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA ENFERMEDAD DE KAWASAKI

- Sarampión
- Escarlatina
- Exantemas virales
- Síndrome de Steven-Johnson
- Síndrome de la piel escaldada estafilocócico
- Síndrome del Shock tóxico
- Leptospirosis
- Fiebre de las Montañas Rocosas
- Reacción a drogas
- Envenenamiento por mercurio

ción es desconocido, parece estar relacionado con una modulación de la respuesta inmune^(9,12,27). La dosis más indicada es de 2 g/kg en una única administración. También se han utilizado dosis de 400 mg/kg/día durante 5 días y de 1 g/kg sin mejores resultados^(6,24,26). Existe aproximadamente un 2-3% de pacientes que no responden a la IGIV y acaban desarrollando anomalías coronarias. En tal caso, se debería considerar la utilización de una segunda dosis de IG^(7,9).

PRONÓSTICO Y SEGUIMIENTO

La EK tiene habitualmente un buen pronóstico, y es muchas veces un proceso autolimitado⁽¹⁵⁾. Sin embargo, tal y como se ha mencionado anteriormente, un 20-25% de los enfermos no tratados presentan como complicación grave y que condiciona el pronóstico, una afectación coronaria. En dicha circunstancia existe riesgo de muerte por ruptura del aneurisma o más comúnmente por infarto agudo de miocardio, bien en fase aguda o a posteriori. La tasa de mortalidad indicada inicialmente era del 1-2%, estudios más recientes muestran cifras inferiores del 0,1-0,15%^(4,19,28). Además se ha reseñado en varios estudios, el riesgo futuro de arterioesclerosis en estos pacientes, aun en el caso de no existir evidencias de anomalías coronarias en fases iniciales^(6,27,29). Se han descrito recurrencias en el 2-5% de los casos^(1,9). Por todo ello, en estos pacientes debe hacerse un seguimiento periódico y a largo plazo, más o menos exhaustivo en función de si existen o no anomalías cardíacas. No existe consenso universal sobre la periodicidad ni la duración de dicho se-

guimiento. Varios autores recomiendan un estudio ecocardiográfico y analítico en el plazo de 1-2 semanas del diagnóstico y a los 2 meses, si en ese momento no se objetivan alteraciones es improbable que se desarrollen posteriormente, no obstante sugieren un control a los 6 meses y/o al año^(2,3,21). Aquellos pacientes que presenten aneurismas solitarios de pequeño o mediano tamaño se controlaran anualmente; los de tamaño gigante, los múltiples y los que provocan obstrucción lo harán cada 3-6 meses con prueba de esfuerzo anual. No se restringirá la actividad física, salvo que existan datos de isquemia, aneurismas gigantes o múltiples o que provoquen obstrucción^(2,17,21).

CONCLUSIONES

La EK es un proceso de reciente conocimiento cuya etiopatogenia no está del todo aclarada y el diagnóstico es eminentemente clínico y de exclusión. En el 10% de los casos el curso es atípico o incompleto pudiendo pasar desapercibido o ser tardíamente reconocido. Por tratarse de un cuadro con posibilidad de graves complicaciones interesa un diagnóstico correcto y un tratamiento precoz con el fin de evitar una mayor morbimortalidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kawasaki T. Kawasaki disease. *Acta Paediatr* 1995; **84**: 713-715.
2. Samuel J, O'Sullivan J. Kawasaki disease. *Br J Hosp Med* 1996; **55**: 9-14.
3. Barron KS, Murphy W. El síndrome de Kawasaki sigue siendo un enigma fascinante. *Hosp Pract* (ed. esp.) 1990; **5**: 72-83.
4. Schiller B, Fasth A, Bjorkhem G, Elinder G. Kawasaki disease in Sweden: incidence and clinical features. *Acta Paediatr* 1995; **84**: 769-774.

5. Iriondo M, González E, Ros JB, Montera C, Rissech M. Enfermedad de kawasaki. Presentación de veinte casos. *Acta Pediatr Esp*1990; **48**: 25-30.
6. Levin M, Tizard EJ, Dillon MJ. Kawasaki disease: recent advances. *Arch Dis Child*1991; **66**: 1369-1379.
7. Shulman ST, De Inocencio J, Hirsch R Enfermedad de kawasaki. *Pediatr Clin North Am* (ed. esp.) 1995; **5**: 1133-1150.
8. Curtis N, Zheng R, Lamb JR, Levin M. Evidence for a superantigen mediated process in kawasaki disease. *Arch Dis Child*1995; **72**: 308-311.
9. Dajani AS, Taubert KA, Gerber MA, Shulman ST, Ferrieri P, Freed M y cols. Diagnosis and therapy of kawasaki disease in children. *Circulation*1993; **87**: 1776-1780.
10. Martín Ibáñez M, Sotto D, Urgellés E, Del Castillo F. Revisión de 161 casos de enfermedad de Kawasaki publicados en España. XIX Congreso Nacional de la Asociación Española de Pediatría. *An Esp Pediatr*1995; **43**: 466 (Libro de Abstracts).
11. Negreira S, Giangasporo E, Gutiérrez-Laraya F, López A, Scarpellini A. Enfermedad de kawasaki asociada a infección aguda por citomegalovirus. *An Esp Pediatr*1994; **41**: 101-112.
12. Fischer P, Uttenreuther-Fischer MM, Naoe S, Gaedicke G. Kawasaki disease: update on diagnosis, treatment, and a still controversial etiology. *Pediatr Hematol Oncol*1996; **13**: 487-502.
13. Lebranchu Y. La maladie de kawasaki. *Ann Dermatol Venerol*1993; **120**: 587-588.
14. Guerrero J, Collantes C. La enfermedad de kawasaki: un laberinto conceptual y terminológico. *Acta Pediatr Esp*1996; **54**: 389-399.
15. González E, Ruiz A, García C, Ros J. Enfermedad de kawasaki. Presentación de treinta y siete casos. *Rev Esp Pediatr*1995; **51**: 137-142.
16. Ducos MH, Taïeb A, Sarlangue J, Perel Y, Pedespan JM, Hehunstre JP y cols. Manifestations cutaneas de la maladie de kawasaki. A propos de 30 observations. *Ann Dermatol Venerol*1993; **120**: 589-597.
17. Delgado A. Enfermedad de kawasaki. XXVI Reunión Anual de la Asociación Española de Pediatría. *An Esp Pediatr*1996; **45**: 278-284 (Libro de Actas II).
18. Koren G, Lavi S, Rose V, Rowe R. Kawasaki disease: review of risk factors of coronary aneurysms. *J Pediatr*1986; **126**: 524-529.
19. Rosenfeld EA, Corydon KE, Shulman ST. Kawasaki disease in infants less than one year of age. *J Pediatr*1994; **126**: 524-529.
20. Suzuki A, Tizard EJ, Gooch V, Dillon MJ, Hawthorth SG. Kawasaki disease: echocardiographic features in 91 cases presenting in the United Kingdom. *Arch Dis Child*1990; **65**: 1142-1146.
21. Dajani AS, Taubert KA, Takahashi M, Bierman FZ, Freed MD, Ferrieri P y cols. Guidelines for long-term management of patients with kawasaki disease. *Circulation*1994; **89**: 916-922.
22. Dajani AS, Bisno AL, Chung KJ, Durack DT, Gerber MA, Kaplan EL y cols. Diagnostic guidelines for kawasaki disease. *Am J Dis Child* 1990; **144**: 1218-1219.
23. Applegate BL. Kawasaki syndrome. An important consideration in the febrile child. *Postgrad Med*1995; **97**: 121-126.
24. Rowley AH, Shulman ST. Current therapy for acute kawasaki syndrome. *J Pediatr*1991; **118**: 987-991.
25. Rowley AH, Duffy E, Shulman ST. Prevention of giant coronary artery aneurysms in kawasaki disease by intravenous gamma globulin therapy. *J Pediatr*1988; **113**: 290-294.
26. Yanagawa H, Yashiro M, Nakamura Y, Sakata K, Kawasaki T. IV gamma globulin treatment of kawasaki in Japan: results of a nationwide survey. *Acta Paediatr*1995; **84**: 765-768.
27. Calvo C, Borque C, Del Castillo F, García A, García J, García M y cols. Enfermedad de kawasaki: complicaciones y evolución. A propósito de 38 casos. *An Esp Pediatr*1993; **39**: 423-427.
28. Nakamura Y, Fujita Y, Nagai M, Yanagawa H, Imada Y, Okawa S y cols. Cardiac sequelae of kawasaki disease in Japan: statistical analysis. *Pediatrics*1991; **88**: 1144-1147.
29. Kato H, Sugimura T, Akagi T, Sato N, Hashino K, Maeno Y y cols. Long-term consequences of kawasaki disease. A 10 to 21 year follow-up study of 594 patients. *Circulation*1996; **94**: 1379-1385.