



ORIGINAL

Enfermedad de Kawasaki: diagnóstico y tratamiento

L.M. Prieto Tato*, M.T. Cuesta Rubio, S. Guillén Martín, M. Ruiz Jiménez, M.T. Cortés Coto, B. Rubio Gribble y J.T. Ramos Amador

Servicio de Pediatría, Hospital Universitario de Getafe, Getafe, Madrid, España

Recibido el 22 de diciembre de 2009; aceptado el 4 de febrero de 2010

PALABRAS CLAVE

Enfermedad de Kawasaki;
Tratamiento;
Aneurisma coronario

Resumen

Introducción: La enfermedad de Kawasaki es la principal causa de cardiopatía adquirida en niños en los países desarrollados. A pesar de un tratamiento eficaz, la dificultad en el diagnóstico precoz de la enfermedad, así como la existencia de pacientes no respondedores siguen haciendo de esta enfermedad una causa de enfermedad coronaria importante en nuestro medio.

Objetivos: Analizar las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes diagnosticados de enfermedad de Kawasaki, los tratamientos empleados y las alteraciones coronarias secundarias.

Métodos: Se revisaron de forma retrospectiva las historias clínicas de los niños diagnosticados de enfermedad de Kawasaki desde enero de 2002 hasta diciembre de 2008 en un hospital de tercer nivel del área sur de Madrid. Se consideró diagnóstico de enfermedad la presencia de los criterios clínicos propuestos por la Academia Americana de Pediatría en 2004.

Resultados: Veintitrés pacientes fueron diagnosticados de enfermedad de Kawasaki durante el periodo estudiado. La mediana de edad fue de 26 meses (rango: 2 meses–10 años). Diecinueve pacientes (82%) eran menores de 5 años. Todos los pacientes presentaron fiebre y afectación bucofaringea. Veintiún pacientes (91%) fueron tratados con inmunoglobulina intravenosa (IGIV), todos antes del 10.º día de enfermedad [mediana 5,5 días, (rango 2–8 días)]. Diecisiete de estos pacientes (81%) recibieron el tratamiento a partir del 5.º día de fiebre. En un solo caso (4,7%) se administró más de una dosis de IGIV por persistencia de la fiebre. Tres varones [13,0%, (IC 95%: 1–26%)], uno de ellos de 4 meses de edad, desarrollaron aneurismas coronarios.

Conclusiones: En nuestro estudio se confirma que la enfermedad de Kawasaki afecta predominantemente a niños menores de 5 años. El porcentaje de anomalías coronarias sigue siendo elevado a pesar de un tratamiento precoz y adecuado.

© 2009 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

*Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: Imprieto.hugf@salud.madrid.org, prieto_tatoluis_manuel@hotmail.com (L.M. Prieto Tato).

KEYWORDS

Kawasaki disease;
Treatment;
Coronary artery
abnormalities

Kawasaki disease: Diagnosis and treatment**Abstract**

Introduction: Kawasaki disease is the leading cause of acquired heart disease in children. In spite of the efficacy of intravenous immunoglobulin (IGIV), the absence of a specific diagnostic test and due to there being IGIV-refractory patients, Kawasaki disease is a major cause of coronary artery abnormalities (CAA).

Objectives: To analyze the clinical and epidemiological characteristics of cases of Kawasaki disease, to evaluate the efficacy of treatments used and the CAA observed.

Methods: We retrospectively reviewed the medical records of children diagnosed with Kawasaki disease between January 2002 and December 2008 in a tertiary public Hospital in the South of Madrid. The diagnosis of Kawasaki disease was based on the clinical criteria proposed by the American Academy of Pediatrics in 2004.

Results: Twenty three children were identified. Median age was 26 months (range: 2 months–10 years). Nineteen children (82%) were younger than 5 years old. Fever and changes in the lips and oral cavity were present in all cases. Twenty-one patients (91%) received IGIV, all of them before the 10th day of disease. One child (4.7%) required the administration of more than one dose of IGIV, because persistence of fever. CAA was recorded in three patients [13.0%, (95% CI: 1–26%)], including a four month-old boy. All patients with CAA were treated with the recommended dose of IGIV, 2 g/kg, between the 5th and 8th day of disease.

Conclusions: Kawasaki disease was more common in children less than five years old. We observed a high rate of CAA in children with Kawasaki disease in spite of appropriate and timely treatment.

© 2009 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La enfermedad de Kawasaki (EK) es una vasculitis aguda sistémica autolimitada de etiología desconocida. La EK constituye la principal causa de cardiopatía adquirida en niños en los países desarrollados¹. Sin tratamiento, hasta un 25% de los niños con EK desarrollan ectasias o aneurismas coronarios (AC), con riesgo de infarto agudo de miocardio y muerte súbita². Además, la EK podría ser un factor de riesgo para el desarrollo de aterosclerosis^{3,4}.

La administración de inmunoglobulinas intravenosas (IGIV) en una única dosis a 2 g/kg dentro de los 10 primeros días de enfermedad disminuye el riesgo de desarrollo de aneurismas coronarios hasta el 2–4%⁵. Sin embargo, aproximadamente el 15% de los pacientes con EK, que reciben tratamiento con IGIV en los 10 primeros días de enfermedad, no presentan respuesta al tratamiento^{6,7}. Los pacientes no respondedores también tienen mayor riesgo de desarrollar AC.

El objetivo de este estudio retrospectivo es presentar nuestra experiencia en el diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad.

Material y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo con revisión de las historias clínicas de los pacientes menores de 15 años con diagnóstico de enfermedad de Kawasaki desde enero de 2002 hasta diciembre de 2008 en el Hospital Universitario de

Getafe. Este Hospital de tercer nivel proporciona atención a una población (área 10 de Madrid) de 330.000 personas.

Los datos analizados fueron: edad, sexo, estación del año en que se presentó la enfermedad, número de días con fiebre previo al diagnóstico y otros hallazgos clínicos definitorios o asociados a la enfermedad. Se definió como primer día de enfermedad el día de inicio de la fiebre. Las variables analíticas fueron el hemograma, fórmula leucocitaria y parámetros bioquímicos relacionados. Se recogieron también los hallazgos ecocardiográficos y de otras pruebas de imagen solicitadas. Se registró el tipo de tratamiento, dosis, duración y tiempo de defervescencia tras el mismo, desarrollo de complicaciones cardiovasculares y seguimiento posterior del paciente.

De acuerdo con las recomendaciones de 2004 de la Academia Americana de Pediatría (AAP), se consideró diagnóstico de EK, siempre que no hubiese evidencia de otra enfermedad que justificase las manifestaciones clínicas, la presencia de fiebre de al menos 5 días de duración y al menos 4 de los siguientes criterios: cambios en las extremidades (eritema de palmas y plantas, edemas de pies y manos o descamación periungueal en la 2.^a y 3.^a semana), exantema polimorfo, inyección conjuntival bulbar bilateral sin exudados, cambios en labios y boca (labios eritematosos o fisurados, lengua aframbuesada y enantema de la mucosa oral o faríngea) y linfadenopatía cervical (mayor de 1,5 cm)⁸.

De igual modo se consideró diagnóstico de EK la fiebre de más de 5 días de evolución con menos de 4 criterios clínicos principales, pero con alteraciones coronarias en la

ecocardiografía y la presencia de 4 o más de los criterios clínicos en el 4.º día de fiebre si existe respuesta al tratamiento con IGIV⁸.

Se consideraron alteraciones coronarias aquellas observadas por ecocardiografía, cuando el diámetro de la luz de la coronaria era >3 mm en niños menores de 5 años y >4 mm en niños ≥5 años, si existía un aumento del diámetro interno de un segmento ≥1,5 veces el diámetro del segmento adyacente o si existía una luz de la arteria coronaria claramente irregular⁸. Cuando el diámetro interno de la luz de la coronaria era >8 mm se consideró aneurisma gigante⁸.

Los pacientes diagnosticados de EK antes del 2004 cumplían los criterios de enfermedad vigentes en su momento, basados en la 5.ª edición de las guías para el diagnóstico de la enfermedad de Kawasaki, publicadas en Japón en 2002⁹. Las historias clínicas de este grupo de pacientes que desarrollaron la enfermedad entre 2002–2004 fueron revisadas también según los criterios de la AAP de 2004.

Se consideró no respuesta al tratamiento, la persistencia o reaparición de la fiebre a las 48 h de finalizada la administración de IGIV.

El análisis estadístico fue realizado con el soporte informático del programa SPSS 11.0 para Windows. Se analizaron la mediana y rango de las variables cuantitativas. Con las variables cualitativas se obtuvieron las frecuencias absolutas y los porcentajes correspondientes a cada una de las categorías que componían dichas variables.

Resultados

Veintitrés pacientes fueron diagnosticados de EK en el periodo estudiado. Cuatro pacientes (17,4%) fueron diagnosticados de EK en el periodo de 2002–2004, según los criterios vigentes en ese momento⁹. Todos ellos cumplían además los criterios diagnósticos de enfermedad de la AAP de 2004 [criterios diagnósticos de la enfermedad (tabla 1)].

Del total de pacientes, 19 eran varones (82%). La mediana de edad al diagnóstico fue de 2 años y 2 meses (rango:

2 meses–10 años). Diecinueve pacientes (82%) eran menores de 5 años y 2 pacientes tenían 2 y 4 meses de edad al diagnóstico. Se observó una mayor frecuencia de casos en invierno (50%) y verano (33%).

Todos los pacientes presentaron fiebre y afectación bucofaringea. El exantema y la inyección conjuntival se observaron o fueron referidos en el 92% de los casos, la linfadenopatía cervical en el 71% y los cambios en las extremidades en el 67%. Otros hallazgos clínicos recogidos en las historias clínicas revisadas fueron: síntomas digestivos (dolor abdominal, vómitos y/o diarrea) en el 38%, irritabilidad en el 33% y artralgias en el 8%.

Al diagnóstico la mediana de leucocitos fue de 13.600/μl (rango: 5.700–31.720/μl), que disminuyó a 10.524/μl (rango: 1.600–14.130/μl) tras el tratamiento y de la proteína C reactiva (PCR) de 113 mg/l (rango: 10–236 mg/l) con descenso posterior a 34 mg/l (rango 0,8–79 mg/l). La mediana de las plaquetas al diagnóstico fue de 355.000/μl (rango 166.000–631.000/μl) con aumento a 692.352/μl (rango 207.000–1.128.000/μl) en la fase de convalecencia. Cinco de los 18 niños (28%) en los que se realizó estudio de orina presentaron piuria estéril, y en 1 de los 9 niños (11%) en los que se realizó ecografía abdominal se observó hidrops vesicular.

Veintiún pacientes (91%) fueron tratados con IGIV. El tiempo medio desde el inicio de la fiebre hasta el inicio del tratamiento con IGIV fue 5,5 días (rango: 2–8 días). Diecisiete de estos pacientes (81%) recibieron el tratamiento a partir del 5.º día de fiebre. Los niños tratados antes del 5.º día de fiebre se describen en la tabla 2.

Veinte pacientes (87%) recibieron inicialmente IGIV a 2 g/kg. Un paciente recibió una dosis inicial de IGIV a 400 mg/kg con cambio posterior a 1 g/kg durante 2 días. Permaneció afebril desde el inicio del tratamiento y no desarrolló AC. Este paciente se trató antes de la publicación de las recomendaciones de tratamiento de la EK con una dosis única de IGIV a 2 g/kg^{3,4}.

Dieciséis pacientes que recibieron tratamiento con IGIV (76,2%) quedaron afebriles en las primeras 24 h tras el

Tabla 1

Criterios diagnósticos de la Enfermedad de Kawasaki (Academia Americana de Pediatría, 2004)⁸

- Fiebre persistente de al menos 5 días de duración*
- Presencia de al menos 4 de los criterios principales^a
 1. Cambios en las extremidades:
 - agudos: eritema de palmas y plantas; edema de pies y manos
 - subagudos: descamación periungueal de dedos de las manos y pies en 2.ª y 3.ª semana
 2. Exantema polimorfo
 3. Inyección conjuntival bilateral bulbar sin exudados
 4. Cambios en labios y en la cavidad oral: eritema, labios fisurados, lengua aframbuesada, enantema
 5. Linfadenopatía cervical (>1.5 cm de diámetro) generalmente unilateral
- Exclusión de otras enfermedades con hallazgos similares

*Se podrá realizar el diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki (equivalente a la definición clásica), en presencia de 4 o más criterios principales, en el 4.º día de fiebre. Los clínicos experimentados que hayan tratado muchos casos de Enfermedad de Kawasaki previamente, podrán realizar el diagnóstico antes del 4.º día de fiebre.

^aSe podrá realizar el diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki, en presencia de fiebre ≥5 días y <4 criterios clínicos, cuando se detecten alteraciones coronarias en la ecografía bidimensional o en la angiografía coronaria.

Tabla 2 Características clínicas de los pacientes que recibieron tratamiento antes del 5.º día del inicio de la fiebre

Edad (meses)	Sexo	Tiempo de fiebre hasta inicio de tratamiento (días)	Criterios clínicos	Tratamiento	Número de dosis de IGIV	Tiempo de defervescencia (horas)	Observaciones
8 ^a	Varón	4	5	IGIV 2 g/kg+AAS	1	8	No coronariopatía
20 ^a	Varón	4	5	IGIV 2 g/kg+AAS	1	48	No coronariopatía
54 ^a	Varón	4	4	IGIV 2 g/kg+AAS	1	7	No coronariopatía
42 ^b	Varón	2	5	IGIV 2 g/kg+AAS	2*	72 ^c	No coronariopatía

IGIV: Inmunoglobulina intravenosa.

*La administración de la 2.ª dosis de IGIV fue a las 48 h de persistencia de la fiebre tras 1.ª dosis de IGIV.

^aEl diagnóstico de EK se basó en la presencia de 4 o más criterios clínicos en el 4.º día de fiebre y buena respuesta al tratamiento con 4.º IGIV(13).

^bAnte la sospecha diagnóstica el paciente fue tratado de EK. La presencia de trombocitosis de hasta 882.000/mm³, con elevación de la VSG de hasta 101 mm en la 2.ª semana de enfermedad y descamación periungueal en la 3.ª semana de enfermedad refuerzan el diagnóstico de EK en este paciente. Inicialmente se observó derrame pericárdico que se resolvió, pero no desarrolló coronariopatías.

^cTiempo de defervescencia tras 2.ª dosis de IGIV.

Tabla 3 Tiempo de defervescencia según el esquema de tratamiento

Tratamiento	Tiempo de defervescencia (horas)			Número de pacientes
	<24	24–48	> 48	
IGIV 400 mg/kg (1 dosis)+IGIV 1 g/kg (2 dosis)+AAS	1			1
IGIV 2 g/kg (1 dosis)+AAS	15	3	1	19
IGIV 2 g/kg (2 dosis)+AAS			1	1
AAS	2*			2
Total	18	3	2	23

IGIV: Inmunoglobulina intravenosa.

*El tratamiento con AAS se inició posteriormente a la desaparición de la fiebre.

tratamiento, 3 pacientes (14,3%) entre las 24–48 h tras el tratamiento, y uno (4,7%) a las 72 h. En un solo caso (4,7%) se administró más de una dosis de IGIV por persistencia de la fiebre (tabla 3).

Dos pacientes fueron tratados únicamente con AAS. El primer caso se trataba de una mujer de 2 años de vida con cuadro previo de fiebre autolimitada de 5 días de duración, exantema maculoso, adenopatía cervical, inyección conjuntival sin exudados y edema en dorso de manos y pies. Fue asistida en día 11.º tras inicio del cuadro, cuando se observa elevación de VSG de 85 mm y trombocitosis de 859.000/mm³ y se inicia tratamiento con AAS. El segundo caso corresponde a un varón de 8 años con síndrome febril de 10 días de evolución, exantema, edemas en manos. Asistida en nuestro hospital a los 12 días de inicio del cuadro presenta descamación periungueal y en la analítica 500.000/mm³ plaquetas, se inició tratamiento con AAS. Ninguno de los 2 pacientes desarrolló lesiones coronarias.

El resto de los pacientes inició tratamiento con AAS a dosis altas (80–100 mg/kg/d) coincidiendo con la

administración de IGIV. En estos casos el AAS se disminuyó a dosis antiagregantes (3–5 mg/kg/d) a las 48–72 h de desaparición de la fiebre.

Tres varones menores de 3 años (uno de ellos de 4 meses) desarrollaron aneurismas coronarios (tabla 4). Ninguno de ellos desarrolló aneurismas gigantes.

No se administraron corticoides en ninguno de los casos. No hubo recurrencias de la enfermedad. No hubo fallecimientos relacionados con la enfermedad durante el seguimiento.

Discusión

La EK es una vasculitis aguda sistémica autolimitada de etiología desconocida, con mayor prevalencia entre los 6 meses y 5 años de edad, aunque puede ocurrir en niños de todas las edades. De acuerdo a publicaciones previas la EK presenta en nuestro medio una incidencia de 15,1/100.000

Tabla 4 Características clínicas, tipo de tratamiento y hallazgos ecocardiográficos de los pacientes con Enfermedad de Kawasaki con anomalías coronarias

Edad (meses)	Sexo	Tiempo de fiebre hasta inicio de tratamiento (días)	Criterios clínicos	Tratamiento	Número de dosis de IGIV	Tiempo de defervescencia (horas)	Hallazgos ecocardiográficos al diagnóstico	Hallazgos ecocardiográficos en el seguimiento
34	Varón	5	3	IGIV 2 g/kg+AAS	1	5	Aneurisma de AC 4,2 mm y ACD 4,4 mm	Ectasia 3 mm en AC
4	Varón	5	5	IGIV 2 g/kg+AAS	1	72	Aneurisma proximal de AC 5 mm y ACD 7 mm	Ectasia <3 mm de AC y aneurisma de ACD de 5 mm (seguimiento 3 años)
18	Varón	8	4	IGIV 2 g/kg+AAS	1	8	Aneurisma proximal en ACI 3,2 mm	No coronariopatía

AC: arteria circunfleja; ACD: arteria coronaria derecha; ACI: arteria coronaria izquierda; IGIV: inmunoglobulina intravenosa.

niños ≤ 5 años/año¹⁰, similar a la publicada en Europa y EE.UU.

No existen hallazgos clínicos patognomónicos ni pruebas diagnósticas específicas para el diagnóstico de enfermedad. Desde su descripción^{11,12} se establecieron criterios clínicos, inicialmente con fines epidemiológicos, posteriormente modificados, para ayudar al clínico a su diagnóstico. Sin embargo, en la práctica clínica habitual, la aplicación de criterios clínicos en el diagnóstico de EK presenta limitaciones¹³. Algunos pacientes que no cumplen todos los criterios clásicos de enfermedad son finalmente diagnosticados de EK incompleto, cuando se observan alteraciones coronarias en la ecocardiografía. La sospecha clínica apoyada en pruebas de laboratorio e imagen podrían ayudar en la evaluación inicial de estos pacientes⁸.

En nuestra serie, las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes con EK son similares a las observadas en otras series españolas^{10,14}. La mayoría de los pacientes (79%) son menores de 5 años y presentan enfermedad, sobre todo en invierno o verano, caracterizada por fiebre y la afectación bucofaríngea (en el 100% de los pacientes), siendo la adenopatía (71%) y la afectación de las extremidades (67%) los criterios clínicos menos frecuentes.

El tratamiento con IGIV dentro de los 10 primeros días de enfermedad disminuye el riesgo de desarrollar aneurismas coronarios⁵. Sin embargo existe controversia en si se debe administrar el tratamiento antes^{15,16} o después¹⁷⁻¹⁹ del 5.º día de fiebre. La AAP recomienda el tratamiento con IGIV entre el 5.º y 7.º día del inicio de enfermedad⁸. La sospecha diagnóstica y el tratamiento precoz son especialmente importantes en menores de 1 año.

En nuestra serie 3 pacientes (14,2% de los tratados) recibieron IGIV antes del 5.º día de fiebre.

La dosis única de IGIV a 2 g/kg se ha mostrado más eficaz que las dosis bajas secuenciales de IGIV⁵. A excepción de un paciente, tratado previamente a estas recomendaciones, todos los demás pacientes recibieron IGIV a 2 g/kg en dosis única.

Aproximadamente el 15% de los pacientes con EK, que reciben tratamiento con IGIV en los primeros 10 días de enfermedad, no presentan respuesta al tratamiento^{6,7}. Los pacientes no respondedores tienen también mayor riesgo de desarrollar AC.

En nuestro estudio se observó persistencia de la fiebre en un paciente a las 48 h de tratamiento precoz, en 2.º día de enfermedad, con IGIV (tabla 2). El paciente presentaba previo al inicio del tratamiento leucocitos 31.720/mm³ con 73% de neutrófilos, PCR de 200 mg/l con sodio de 132 mmol/l, hipertransaminasemia (GOT 859 UI/l, GPT 477 UI/l) sin trombopenia. El paciente respondió a una segunda dosis de IGIV a 2 g/kg y no desarrolló aneurismas.

Kobayashi et al preponen en 2006¹⁹ un nuevo modelo de predicción de no respuesta al tratamiento con IGIV basado en 7 variables: edad ≤ 12 meses, tiempo de inicio de tratamiento < 5 días y alteraciones analíticas (porcentaje de neutrófilos $\geq 80\%$, elevación de AST ≥ 100 UI/L, sodio ≤ 133 mmol/l, proteína C reactiva ≥ 10 mg/dl, plaquetas $\leq 300.000/mm^3$) Estas variables incluidas ya habían sido referidas anteriormente como factores relacionados con la no respuesta al tratamiento con inmunoglobulinas²⁰. El conocimiento previo de los pacientes no respondedores permitiría estrategias de tratamiento iniciales más potentes²¹, aunque todavía estas estrategias no están bien definidas.

Desde hace 30 años se han estudiado los efectos de los corticoides en el desarrollo de AC^{22,23}. En el estudio de Newburger et al²⁴ el tratamiento que asociaba corticoides no disminuía la aparición de AC respecto al tratamiento estándar. Sin embargo, observaron que, de los niños con fiebre persistente que necesitaron retratamiento con IGIV, el subgrupo que recibió corticoides como tratamiento inicial, tuvo menos lesiones coronarias. Posteriormente, Kobayashi et al²⁵, en un estudio retrospectivo, observan en el grupo de pacientes con alto riesgo de no respuesta, menor número de AC en los pacientes que reciben tratamiento que asocia corticoides.

Otros tratamientos (ciclofosfamida o ciclosporina A asociadas a corticoides, ulinastatina) han sido utilizados con buenos resultados en series pequeñas de pacientes²¹. Infliximab, un anticuerpo monoclonal frente al factor de necrosis tumoral alfa (TNF alfa) se mostró seguro y eficaz en un estudio retrospectivo de pacientes con EK refractaria que habían recibido múltiples tratamientos previamente²⁶. Infliximab podría ser considerado en pacientes con EK que no responde a IGIV ni corticoides⁸.

En nuestra serie, tres pacientes [13,0%, (IC 95%:1–26%)] desarrollaron lesiones coronarias. Todos ellos fueron tratados con IGIV a dosis actualmente recomendadas entre el 5.º y 8.º día de enfermedad. Uno de ellos tenía 4 meses. Ninguno de los pacientes desarrolló aneurismas gigantes y todos han tenido una evolución favorable en el seguimiento.

Nuestro estudio presenta limitaciones debido a su carácter descriptivo y retrospectivo, partiendo de la revisión de historias clínicas. No se pueden extraer conclusiones, ya que se trata de una serie pequeña con un intervalo de confianza muy amplio en el porcentaje de lesiones coronarias.

No obstante, nuestros datos muestran que la enfermedad de Kawasaki sigue siendo una enfermedad frecuente y de difícil diagnóstico, con riesgo importante de AC. Es importante mantener un alto grado de sospecha diagnóstica. Son necesarios estudios que permitan identificar pacientes de riesgo que se beneficien de tratamiento precoz o asociado al tratamiento estándar con IGIV.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Rowley AH, Shulman ST. Kawasaki Syndrome. *Pediatr Cardiol.* 1999;46:313–29.
- Kato H, Sugimura T, Akagi T, Sato N, Hashino K, Maeno Y, et al. Long-term consequences of Kawasaki disease. A 10- to 21-year follow-up study of 594 patients. *Circulation.* 1996;94:1379–85.
- Noto N, Okada T, Yamasuge M, Taniguchi K, Karasawa K, Ayusawa M, et al. Noninvasive assessment of the early progression of atherosclerosis in adolescents with Kawasaki disease and coronary artery lesions. *Pediatrics.* 2001;107:1095–9.
- Takahashi K, Oharaseki T, Naoe S. Pathological study of postcoronary arteritis in adolescents and young adults with reference to the relationship between sequelae of Kawasaki disease and atherosclerosis. *Pediatr Cardiol.* 2001;22:138–42.
- Oates-Whitehead RM, Baumer JH, Haines L, Love S, Maconochie IK, Gupta A, et al. Intravenous immunoglobulin for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2003;4:CD004000.
- Durongpitsitkul K, Soongswang J, Laohaprasitiporn D, Nana A, Prachuabmoh C, Kangkagate C. Immunoglobulin failure and retreatment in Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol.* 2003;24:145–8.
- Wallace CA, French JW, Kahn SJ, Sherry DD. Initial intravenous gammaglobulin treatment failure in Kawasaki disease. *Pediatrics.* 2000;105:e78.
- Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, Burns JC, et al. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Statement for Health Professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Pediatrics.* 2004;114:1708–33.
- Ayusawa M, Sonobe T, Uemura S, Ogawa S, Nakamura Y, Kiyosawa N, et al. Revision of diagnostic guidelines for Kawasaki disease (the 5th revised edition). *Pediatr Int.* 2005;47:232–4.
- 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.
- Kawasaki T. Pediatric acute mucocutaneous lymph node syndrome: clinical observation of 50 cases. *Jpn J Allergy.* 1967;16:178–222.
- 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.
- 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:e10.
- Moreno N, Méndez-Echevarría A, de Inocencio J, del Castillo F, Baquero-Artigao F, García-Miguel MJ, et al. Coronary involvement in infants with Kawasaki Disease treated with intravenous gamma globulin. *Pediatr Cardiol.* 2008;29:31–5.
- Muta H, Ishii M, Furui J, Nakamura Y, Matsuiishi T. Risk factors associated with the need for additional intravenous gamma-globulin therapy for Kawasaki disease. *Acta Paediatr.* 2006;95:189–93.
- Fukunishi M, Kikkawa M, Hamana K, Onodera T, Matsuzaki K, Matsumoto Y, et al. Prediction of non-responsiveness to intravenous high-dose gammaglobulin therapy in patients with Kawasaki disease at onset. *J Pediatr.* 2000;137:172–6.
- Zhang T, Yanagawa H, Nakamura Y. Factors relating to the cardiac sequelae of Kawasaki disease one month after initial onset. *Acta Paediatr.* 2002;91:517–20.
- Egami K, Muta H, Ishii M, Suda K, Sugahara Y, Iemura M, et al. Prediction of resistance to intravenous immunoglobulin treatment in patients with Kawasaki disease. *J Pediatr.* 2006;149:237–40.
- Kobayashi T, Inoue Y, Takeuchi K, Okada Y, Tamura K, Tomomasa T, et al. Prediction of intravenous immunoglobulin unresponsiveness in patients with Kawasaki disease. *Circulation.* 2006;113:2606–12.
- Sano T, Kurotobi S, Matsuzaki K, Yamamoto T, Maki I, Miki K, et al. Prediction of non-responsiveness to standard high-dose gamma-globulin therapy in patients with acute Kawasaki disease before starting initial treatment. *Eur J Pediatr.* 2007;166:131–7.
- Freeman AF, Shulman ST. Refractory Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23:463–4.
- Kato H, Koike S, Yokoyama T. Kawasaki disease: effect of treatment on coronary artery involvement. *Pediatrics.* 1979;63:175–9.
- Jones KS, Baumer JH, Gupta A, Dua JS. Steroid hormone treatment for Kawasaki disease in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 3. Art. No.:CD003284.
- Newburger JW, Sleeper LA, McCrindle BW, Munich L, Gersony W, Vetter VL, et al. Randomized trial of pulsed corticosteroid therapy for primary treatment of Kawasaki disease. *N Engl J Med.* 2007;356:663–75.
- Kobayashi T, Inoue Y, Otani T, Morikawa A, Kobayashi T, Takeuchi K, et al. Risk stratification in the decision to include prednisolone with intravenous immunoglobulin in primary therapy of Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J.* 2009;28:498–502.
- Burns JC, Mason WH, Hauger SB, Janai H, Bastian JF, Wohrley JD, et al. Infliximab treatment for refractory Kawasaki syndrome. *J Pediatr.* 2005;145:662–7.