

## Original

# Enfermedad de Kawasaki. Experiencia en nuestro hospital

D. GONZÁLEZ JIMÉNEZ, L. ALCÁNTARA CANABAL, S. JIMÉNEZ TREVIÑO, E. RAMOS POLO, C. BOUSOÑO GARCÍA

*Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Central de Asturias*

### RESUMEN

**Objetivo:** Conocer la situación de la enfermedad de Kawasaki en nuestro medio.

**Pacientes y métodos:** Se revisaron de forma retrospectiva, entre 1995 y 2007, a los niños que cumplían los criterios diagnósticos de la enfermedad de Kawasaki en su forma completa o incompleta, en el Hospital Universitario Central de Asturias. Se realizó un análisis descriptivo de los datos.

**Resultados:** Revisamos un total de 19 pacientes. El 84% fueron menores de 3 años y el 57% varones. La incidencia anual fue de 8,4 casos/100.000 niños menores de 5 años. El 31% (todos varones) presentaron alteraciones en la ecocardiografía inicial; sin embargo, todos se normalizaron en controles posteriores. No se registraron aneurismas. El 75% presentaron una PCR >5 mg/dl y hasta el 77% una VSG >50 mm/h. Solo 2 niños no respondieron a gammaglobulina i.v., requiriendo una segunda dosis.

**Conclusiones:** La enfermedad de Kawasaki presenta en nuestro medio una incidencia semejante a la comunicada en Europa y Estados Unidos. Las complicaciones coronarias son más frecuentes en varones y en pacientes con fiebre prolongada.

**Palabras clave:** Aneurismas coronarios; Kawasaki; Vasculitis.

### ABSTRACT

**Objective:** The aim of this study was to analyze the incidence and clinical spectrum of Kawasaki's disease in children attended in our hospital.

**Patients and methods:** Retrospective review of all children with Kawasaki's disease evaluated in the department of Pediatric of Hospital Central (Asturias), between 1995 and 2007.

**Results:** Nineteen patients with Kawasaki's disease were analyzed. 84% were younger than 3 years and 57% men. The annual incidence rate in our health area was estimated at 8.4 cases per 100,000 children < 5 years. 31 % (all male) showed abnormalities in the initial echocardiography, none that included coronary aneurysms, all them were normalized in later controls. Blood analysis showed alterations of high ESR (77% of cases) and C-reactive protein (75%). Only 2 children did not respond to IV gammaglobulin requiring a second dose.

**Conclusions:** The annual incidence rate for Kawasaki's disease in our area was similar to that in Europe and the United States. Coronary aneurysms were more common in men and in patients with prolonged fever.

**Key words:** Coronary Aneurysm; Kawasaki disease; Vasculitis.

### INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Kawasaki (EK) es una vasculitis de etiología desconocida que afecta principalmente a pacientes en edad pediátrica. Fue descrita por primera vez en 1967 por el japonés Tomisaku Kawasaki, que da nombre al síndrome<sup>(1)</sup>.

Es especialmente frecuente en los países asiáticos y en Japón, con una incidencia de hasta 137 casos por 100.000

*Correspondencia:* Dr. David González Jiménez. Dep. Pediatría. H. Univ. Central de Asturias. Celestino Villamil, s/n. 33006 Oviedo. Correo electrónico: domixixon@hotmail.com

© 2010 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León  
Éste es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-No Comercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

<p><b>1. Fiebre persistente al menos 5 días.</b></p>
<p><b>2. Cuatro de los siguientes signos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cambios en las extremidades: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Agudos: Eritema de de palmas y plantas. Edema de manos y pies.</li> <li>- Subagudos: Descamación periungueal.</li> </ul> </li> <li>• Exantema polimorfo maculopapular no específico.</li> <li>• Hiperemia conjuntival bilateral sin exudados.</li> <li>• Cambios cavidad oral: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Eritema de boca y faringe.</li> <li>- Lengua aframbuesada.</li> <li>- Labios fisurados, secos.</li> </ul> </li> <li>• Adenopatía cervical &gt;1,5 cm unilateral</li> </ul>
<p><b>3. No evidencia de otra enfermedad que explique las manifestaciones clínicas.</b></p>

**Figura 1.** Criterios diagnósticos de la enfermedad de Kawasaki.

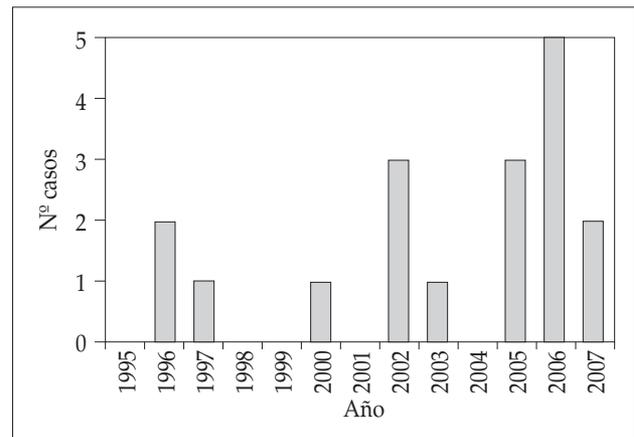
niños menores de 5 años<sup>(2)</sup>. En otros países como Estados Unidos, su incidencia varía según la raza; desde 32 casos en los orientales, hasta 6 casos por 100.000 niños menores de 5 años en los de raza blanca<sup>(3)</sup>.

Se caracteriza por presentar fiebre alta, conjuntivitis bilateral no exudativa, eritema en los labios y mucosa oral, exantema polimorfo, edema o descamación en las extremidades y adenopatía cervical. El diagnóstico es clínico y se basa en los criterios establecidos por el Ministerio de Salud Japonés y adaptado por la Sociedad Americana de Pediatría<sup>(4)</sup>.

Suele cursar de forma benigna y autolimitada. Sin embargo, puede dar lugar a complicaciones principalmente cardiovasculares en forma de aneurismas coronarios y otras, como depresión de la contractilidad miocárdica, fallo cardíaco, infarto de miocardio o arritmias.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realiza un estudio retrospectivo, observacional, revisando historias clínicas de niños menores de 14 años ingresados en el Hospital Universitario Central de Asturias, cuyos diagnósticos al alta incluían enfermedad de Kawasaki y que cumplían los criterios diagnósticos de la enfermedad (Fig. 1) en su forma completa: fiebre de más de 5 días y al menos 4 de los 5 criterios clínicos clásicos o en su forma incompleta: fiebre de más de 5 días, menos de 4 criterios clínicos clásicos y afectación de las arterias coronarias en la ecocardiografía, entre los años 1995 y 2007.



**Figura 2.** Distribución de los casos de Kawasaki diagnosticados por año.

Para cada paciente se recogieron las siguientes variables: epidemiológicas: edad, sexo, mes y año del diagnóstico; manifestaciones clínicas: fiebre, exantema, adenopatías, conjuntivitis, alteraciones en las extremidades y en la cavidad oral, así como otras manifestaciones; pruebas complementarias: leucocitos, velocidad de sedimentación globular (VSG), proteína reactiva (PCR), procalcitonina (PCT), hemoglobina (Hb), hematocrito (hto), anemia (definida como hb y hto menores de 2 desviaciones estándar para su edad y sexo), plaquetas, iones, proteínas, transaminasas (AST, ALT), ecocardiografía y LCR si procede, y finalmente el tratamiento recibido: gammaglobulina, salicatos y otros.

Los datos de población infantil de nuestra área de salud (Área sanitaria IV del Principado de Asturias) se obtuvieron a través del Instituto Nacional de Estadística (INE) y de la Sociedad Asturiana de Estudios Económicos e Industriales (SADEI). La población pediátrica para el año 2006 fue de 34.960 niños menores de 14 años y de 13.764 niños menores de 5 años.

La estadística descriptiva de las variables analizadas se ha realizado mediante el programa SPSS 15.0 para Windows®.

## RESULTADOS

Durante los 12 años estudiados, cumplieron criterios de EK 19 pacientes, que representan aproximadamente 1,5 casos al año; sin embargo, su distribución no fue constante a lo largo de los años, presentándose de forma cíclica (Fig. 2).

Del total de los 19 enfermos, 15 pertenecían a nuestra área sanitaria (área IV principado Asturias). Esto supone

**TABLA I.** CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y CRONOLOGÍA DE SU APARICIÓN EN RELACIÓN CON LA FIEBRE

Características clínicas	Nº de casos	Frecuencia %	Aparición*
Conjuntivitis	17	89,5	4,8 (1-19)
Exantema	14	73,7	5,5 (1-15)
- Maculoso	10	52,6	
- Urticarioforme	2	10,5	
- Polimorfo	2	10,5	
Cavidad oral	12	63,2	5,75 (1-15)
- Labios fisurados	8	42,1	
- Lengua aframbuesada	4	21,05	
Extremidades	10	52,6	
- Edema	8	42,1	5,1 (2-14)
- Descamación	4	21,05	7,5 (3-12)
Adenopatías	13	68,3	4,3 (1-10)
- Unilaterales	9	47,38	
- Laterocervicales	11	57,89	
Otros síntomas			
- Articular	5	26	8,6 (4-12)
- Gastrointestinal	8	42,1	6,1 (3-13)
- Irritabilidad	11	57,9	6,1 (1-19)

\*Aparición de las manifestaciones clínicas en días, a partir del inicio de la fiebre. Los resultados se expresan como media y el rango entre paréntesis.

una incidencia anual de 3,5 casos/100.000 niños menores de 14 años y de 8,4 casos/100.000 niños menores de 5 años.

Respecto a la distribución por sexos, 11 fueron varones (57%) y 8 mujeres (43%). Las edades estaban comprendidas entre 2 meses y 10,2 años, con una media de 2,76 años. Un 26,3% eran menores de 12 meses y hasta el 84% menores de 3 años. La población estudiada procedía en el 84% del medio urbano.

De los 19 niños diagnosticados de enfermedad de Kawasaki, 4 correspondieron a la forma incompleta y 15 a la forma completa.

Desde el punto de vista clínico, todos los pacientes presentaron fiebre entre 5 y 22 días de evolución, con una media de 10,9 días. La temperatura máxima osciló entre 38,5 y 40°C, con una media de 39,3°C.

Del resto de los criterios diagnósticos (Tabla I), el más frecuente fue la conjuntivitis (89,5%) seguido del exantema (73%), las adenopatías (68%), la afectación de la cavidad oral (63%) y de las extremidades (52%). La mayoría de ellos se presentó durante la primera semana de enfermedad, salvo la descamación ungüeal, que apareció de media entre el séptimo y el octavo día.

Otras manifestaciones clínicas que también presentaron fueron: irritabilidad (58%), manifestaciones gastrointesti-

**TABLA II.** PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

	Nº casos	Valores*
Leucocitos	19	17680 (8100-36170)
Neutrófilos (%)	19	67,9 (42-87)
HB (g/dl)	19	11,9 (7,6-13,9)
HTO (%)	19	32,6 (24-41)
AST (u/L)	15	49,6 (12-260)
ALT (u/L)	15	32,6 (8-237)
PCR (mg/dl)	16	11,68 (0,04-17,38)
VSG	13	69,8 (13-119)
Plaquetas 1ª semana	18	435.388 (186.000-883.000)
Plaquetas 2ª semana	16	708.125 (240.000-1.510.000)

\*Los resultados se expresan como media y rango entre paréntesis.

nales (42%) y articulares (26%). Finalmente, señalar que en nuestra serie se recogieron 2 casos de hidrocele.

Respecto a las pruebas complementarias (Tabla II), la mayoría de los pacientes (84%) presentaron leucocitosis. La trombocitosis fue muy frecuente, principalmente a partir de la segunda semana de enfermedad (hasta el 94%). El 47% presentaron anemia. Los iones (sodio y potasio) se encontraron dentro de los límites normales en todos los casos. Solamente 2 niños (12%) presentaron hipoproteinemia. Un 33% presentaron elevación de las transaminasas. Respecto a los reactantes de fase aguda, el 75% presentaron una PCR >5 mg/dl y hasta el 77% una VSG >50 mm/h.

En 4 casos se realizó punción lumbar y 3 de ellos presentaban un líquido cefalorraquídeo con características de meningitis aséptica (leucocitosis y linfocitosis con proteínas y glucosa normales).

Respecto al tratamiento, todos los niños recibieron salicilatos y 18 gammaglobulina. La dosis de gammaglobulina administrada fue de 2 g/kg en dosis única en el 89% de los casos. Hubo 2 casos que no respondieron a la primera dosis de gammaglobulina, administrándose en ambos casos una segunda tanda con buena respuesta. Sus características se resumen en la tabla III. El tratamiento con gammaglobulina se inició entre el día 5 y el día 22 de fiebre, con una media de 10 días. En nuestra serie no se usaron otros tratamientos.

A todos los pacientes se les realizaron ecocardiografía en la fase aguda de la enfermedad y controles periódicos cada 6 meses hasta la resolución de las lesiones. El 31% (6 pacientes) presentaron alteraciones en dicha prueba: 5 niños dilataciones de las arterias coronarias (Fig. 3) y 2 niños pericarditis. No se apreciaron aneurismas, valvulopatías ni otras alteraciones. Todos ellos evolucionaron favo-

TABLA III. CARACTERÍSTICAS DE LOS 2 PACIENTES RESISTENTES A LA PRIMERA DOSIS DE GAMMAGLOBULINA

Edad Años	Sexo	Leucocitos	Plaquetas	VSG	PCR mg/dl	ALT U/L	AST U/L	Eco alterada	Días inicio gamma
2,82	Varón	12.380	390.000	77	12,9	22	47	Sí	12
1,35	Mujer	21.000	772.000	86	15,5	8	30	No	14

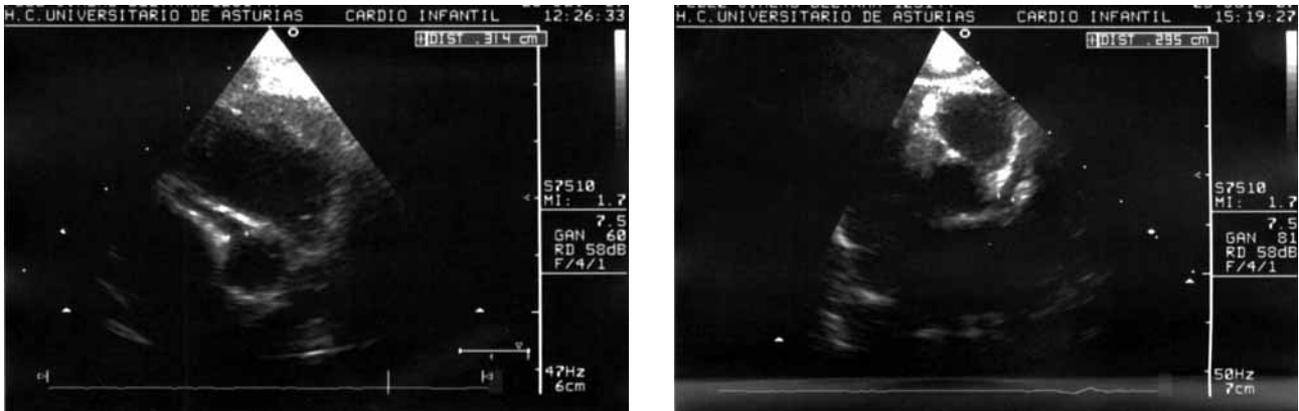


Figura 3. Ecocardiografías que muestran dilataciones coronarias.

TABLA IV. COMPARACIÓN DE LOS PACIENTES CON Y SIN ALTERACIONES ECOCARDIOGRÁFICAS

	Días fiebre	Leucos	PCR mg/dl	VSG	Plaquetas	Hb. g/dl	Hto. %	AST. U/L	ALT. U/L	Edad años	Días inicio gamma	
Eco normal	9	17604	9,2	65	459.307	11,4	33,6	35	19	2,9	9,2	
Eco patológica	15	17845	15,6	80	373.200	10,1	30,7	78	59	2,3	13,2	
P	0,041	0,48	0,159	0,35	0,21	0,23	0,29	0,66	0,75	0,18	0,14	
	Varón	Mujer	Totales									
Alteración eco	6	0	6									
Eco normal	5	8	13									
Totales	11	8	19									

rablemente, normalizándose estas alteraciones en controles posteriores.

Se compararon las características de los niños con alteraciones en la ecocardiografía con los que no tenían alteraciones, mediante un análisis univariante (Tabla IV). Todos los pacientes con alteraciones en la ecocardiografía fueron varones. Del resto de características (edad, duración de la fiebre, días hasta inicio del tratamiento, leucocitos, VSG, PCR, plaquetas, iones, transaminasas, hto, albúmina...) salvo los días de fiebre ( $p < 0,05$ ), no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos.

## DISCUSIÓN

La EK es una vasculitis que afecta principalmente a niños en edad lactante y preescolar. En nuestra serie, una cuarta parte de los pacientes no llega al año de vida y la mayoría (84%) son menores de 3 años. Sin embargo, no es exclusivo de dicho grupo etario (nuestro rango de edad abarca hasta los 10 años), por lo que hay que tener en cuenta su diagnóstico en edad escolar. Es más frecuente en varones que en mujeres, como ocurre en nuestra serie (57% de los varones).

La etiología de esta enfermedad es incierta. Una de las hipótesis más aceptadas es la presencia de un agente infeccioso desconocido que actúa en pacientes genéticamente predispuestos<sup>(5)</sup>. Desde el punto de vista genético, múltiples polimorfismos del HLA como el HLA-B35, HLA-B75, HLA-Cw09 han sido implicados en la etiopatogenia de la misma, y otros, como el HLA-DRB1\*11, HLA-DRB1\*09 o los polimorfismos en la matriz de la metaloproteinas 3 (MMP-13) se han relacionado con mayor susceptibilidad para lesiones coronarias en pacientes con EK<sup>(6-8)</sup>.

Las teorías que explican la existencia de un agente infeccioso como causante de esta enfermedad tienen varios fundamentos que se basan en aspectos clínicos: similitud con ciertos exantemas infecciosos, epidemiológicos (predominio en las estaciones de invierno y primavera o su distribución de casos en forma cíclica o en brotes, como ocurre en nuestra serie), e inmunológicos (la baja incidencia en los primeros meses de vida sugiere la protección por anticuerpos maternos)<sup>(9,10)</sup>. Estudios experimentales han demostrado la presencia de cuerpos de inclusión intracitoplasmáticos en las células de pacientes con EK, circunstancia que también sugiere una etiología viral<sup>(11)</sup>. Sin embargo, aunque se ha intentado con múltiples patógenos (*Coronavirus NL63*<sup>(12)</sup>, *bocavirus*<sup>(13)</sup>, *micoplasma pneumoniae*<sup>(14)</sup> *human herpesviruses 6 y 7*, *parvovirus*, *yersinia*...), hasta ahora no se ha podido relacionar causalmente a ninguno.

Las hipótesis que asocian la enfermedad con toxinas bacterianas plantean que estas actúan como superantígenos, estimulando intensamente la cadena lateral V de los receptores de grandes colonias de linfocitos T, lo que provocaría la expresión de segmentos génicos variables de receptores de células T. Como consecuencia se produciría una proliferación y expansión masiva de Linfocitos T que da paso a la producción de citoquinas proinflamatorias<sup>(15-19)</sup>.

La incidencia de esta enfermedad está estudiada principalmente en países como EE.UU. y Japón. En España no existe demasiada información sobre la casuística de la misma<sup>(20-23)</sup>, los estudios varían y principalmente se publican series de casos. Aun así, la incidencia en nuestro estudio es similar a la de los niños de raza blanca en EE.UU. y está por debajo principalmente de los niños y países de raza asiática.

El diagnóstico de esta enfermedad es completamente clínico, se requieren cinco de los seis criterios existentes para la forma completa (en nuestro caso, 15 niños) o cumplir menor número de criterios y asociar alteraciones coronarias, dando lugar a las formas atípicas o incompletas (en nuestro caso 4 niños). La fiebre prolongada (más de 5 días) es criterio imprescindible para llegar al diagnóstico de EK. En nuestra serie, todos tienen fiebre durante de 5 días o más,

llegando en ocasiones hasta los 22 días, con una media aproximada de 11 días.

En nuestra serie, las adenopatías se presentan de manera precoz; hasta en 3 ocasiones están presentes al inicio del cuadro febril, llegando a confundirse con una adenitis de otro origen. Prácticamente todos los criterios clínicos se presentan generalmente a finales de la primera semana de enfermedad con una media en torno al quinto día, salvo la descamación ungüeal, que se presenta a partir de la segunda semana.

Dentro de los otros síntomas que no se consideran criterios diagnósticos, destacamos la irritabilidad, que aparece en más de la mitad de nuestros casos; otras alteraciones menos frecuentes son los síntomas articulares y gastrointestinales. En nuestra serie se dan 2 casos de edema escrotal, circunstancias ya referidas en la literatura<sup>(24,25)</sup>.

En nuestros pacientes, como ocurre en otras series consultadas, dentro de las alteraciones analíticas, destaca la elevación de reactantes de fase aguda (VSG y PCR), así como la leucocitosis y la anemia. La trombocitosis puede presentarse en la primera semana, pero suele ser constante a partir de la segunda semana de enfermedad; en nuestra serie, solo un caso no presenta trombocitosis en la segunda semana<sup>(20,21)</sup>.

Las complicaciones cardiovasculares en forma de aneurismas coronarios son las más importantes de esta enfermedad y las que condicionan el pronóstico de la misma. En determinados países, como Estados Unidos, la enfermedad de Kawasaki es la causa más frecuente de cardiopatía adquirida superando a la fiebre reumática<sup>(26,27)</sup>. En nuestra serie, la incidencia de alteraciones cardiovasculares es del 30%, pero en forma de dilataciones o pericarditis que se resuelven en controles posteriores. No encontramos en ningún caso aneurismas, cardiopatía isquémica ni fallecimientos por dicha causa.

Diversos estudios reconocen varios factores de riesgo a la hora de desarrollar alteraciones coronarias; entre ellos, el Harada score, que incluye los siguientes ítems tras 9 días de enfermedad: Leucocitos >12.000, sexo varón, edad <1 año, PCR>3 mg/dl, plaquetas <350.000, albumina <3,5 g/dl, Hto<35%<sup>(28-34)</sup>.

En nuestra serie no encontramos diferencias significativas entre el grupo con alteraciones ecocardiográficas y los que no presentan alteraciones, salvo en el sexo varón y los días de fiebre. Requeriríamos mayor tamaño muestral para extraer conclusiones; sin embargo, como ocurre en otras guías publicadas, ambas circunstancias parecen incrementar el riesgo de desarrollar alteraciones en las coronarias.

La frecuencia de los aneurismas y de la mortalidad ha disminuido considerablemente al instaurar el tratamiento en la fase aguda con ácido acetil salicílico a dosis antiinflamatorias y gammaglobulina i.v. a dosis de 2 g/kg. Una vez

superada esta fase, el tratamiento tiene como objetivo prevenir la cardiopatía isquémica en pacientes con aneurismas.

La precocidad a la hora de instaurar el tratamiento y el uso de la dosis adecuada es fundamental para evitar complicaciones en las arterias coronarias<sup>(35,36)</sup>. Se recomienda iniciar el tratamiento en los primeros 10 días de enfermedad (55% en nuestra serie) y, si es posible, en los 7 primeros días (44% en nuestra serie). Antes del quinto día, no parece tener eficacia a la hora de evitar secuelas cardíacas<sup>(37,38)</sup>.

Como ocurre en nuestra serie, entre un 10-20% de los pacientes no responden a la primera dosis de gammaglobulina, entendiéndose como tal, la persistencia de la fiebre durante las 36 horas posteriores a su administración<sup>(39)</sup>. Varios estudios identifican varios factores de riesgo para presentar resistencia al tratamiento con gammaglobulina: edad menor de 1 año, sexo varón, leucocitosis, trombopenia, elevación de la proteína C reactiva y elevación de las enzimas hepáticas<sup>(39-41)</sup>. Los 2 pacientes de nuestra serie presentan una PCR >10 mg/dl como aspecto más llamativo, aun así, son muy pocos pacientes para extraer alguna conclusión. Nuevos marcadores como la IL-6 se postulan como una alternativa a los leucocitos o la proteína C reactiva, novedosos estudios muestran niveles de IL-6 más elevados en este tipo de pacientes<sup>(42)</sup>. También se están realizando estudios genómicos que demuestran la sobreexpresión de varios genes en los pacientes que presentan resistencia al tratamiento con gammaglobulina, entre ellos destacan el antígeno carcinoembrionario (CEA-CAM I) y el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF)<sup>(43-45)</sup>.

El uso de los esteroides como tratamiento en la fase aguda, por sí solo o como coadyudante de la gammaglobulina, sigue estando en entredicho. Los últimos estudios no parecen aportar muchos beneficios a la hora de disminuir aneurismas y puede incrementar los efectos secundarios<sup>(45-47)</sup>.

Estudios recientes con un número limitado de pacientes sin grupo control presentan buenos resultados con metotrexato en pacientes refractarios al tratamiento con gammaglobulina<sup>(48,49)</sup>.

Otro estudio compara la eficacia del infliximab (12 pacientes) con una segunda dosis de gammaglobulina (12 pacientes) en pacientes con EK resistente al tratamiento con gammaglobulina. Once de los pacientes con infliximab presentan desaparición de la fiebre en las primeras 24 horas *versus* 8 en el grupo con gammaglobulina, sin encontrarse diferencias entre ambos grupos<sup>(50)</sup>.

En resumen, otros tratamientos como los corticoides, anticuerpos monoclonales (Abciximab, infliximab...) o inmunosupresores (metotrexato, ciclofosfamida) se reservan para los casos con escasa respuesta a la gammaglobulina, siendo

necesarios nuevos estudios prospectivos para establecer el uso de dichos fármacos. En nuestra serie no fue necesario administrarlos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Kawasaki T. Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children. Clinical observation of 50 patients. *Jpn J Allergy*. 1967; 16: 178-222.
2. Yanagawa H, Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, Oki I, Kayaba K. Incidence survey of Kawasaki disease in Japan: the nationwide surveys of 1999-2002. *Pediatr Int*. 2006; 48: 356-361.
3. Holman RC, Curns AT, Belay ED, Steiner CA, Schonberger LB. Kawasaki syndrome hospitalizations in the United States, 1997 and 2000. *Pediatrics*. 2003; 112: 495-501.
4. 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: 1708-1733.
5. Brogan PA. What's new in the aetiopathogenesis of vasculitis?. *Pediatr Nephrol*. 2007; 22: 1083-1094.
6. Lin Y-J, Wan L, Wu J-Y, Sheu JJ, Lin CW, Lan YC, et al. HLA-E gene polymorphism associated with susceptibility to Kawasaki disease and formation of coronary artery aneurysms. *Arthritis Rheum*. 2009; 60: 604-610.
7. Oh J, Han J, Lee S, Lee KY, Suh BK, Koh DK, et al. Polymorphisms of human leukocyte antigen genes in Korean children with Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol*. 2008; 29: 402-408.
8. Ikeda K, Ihara K, Yamaguchi K, Muneuchi J, Ohno T, Mizuno Y, et al. Genetic analysis of MMP gene polymorphisms in patients with Kawasaki disease. *Pediatr Res*. 2008; 63: 182-185.
9. Shulman ST, Rowley AH. Advances in Kawasaki disease. *Eur J Pediatr*. 2004 163: 285-291.
10. Bronstein DE, Dille AN, Austin JP, Williams CM, Palinkas LA, Burns JC. Relationship of climate, ethnicity and socioeconomic status to Kawasaki disease in San Diego County, 1994 through 1998. *Pediatr Infect Dis J*. 2000; 19: 1087-1091.
11. Rowley A, Baker S, Orenstein J, Shulman ST. Searching for the cause of Kawasaki disease: cytoplasmic inclusion bodies provide new insight. *Nat Rev Microbiol*. 2008; 6: 394-401.
12. Dominguez SR, Anderson MS, Glodé MP, Robinson CC, Holmes KV. Blinded case-control study of the relationship between human coronavirus NL63 and Kawasaki syndrome. *J Infect Dis*. 2006; 194: 1697-701.
13. Lehmann C, Klar R, Lindner J, Lindner P, Wolf H, Gerling S. Kawasaki disease lacks association with human coronavirus NL63 and human bocavirus. *Pediatr Infect Dis J*. 2009; 28: 553-4.
14. Merlin E, Fatuhi H, Crost P: Kawasaki syndrome and *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Arch Pediatr*. 2004; 11: 972-973.
15. Aviña-Fierro JA, López BR, Toro CL. Bases inmunológicas actuales de la enfermedad de Kawasaki. *Alerg Asma Inmunol Pediatr*. 2004; 13: 104-108.

16. Sususki H, Noda E, Miyawaki M, Takeuchi T, Uemura S, Koike M. Serum levels of neutrophil activation cytokines in Kawasaki disease. *Pediatr Int*. 2001; 43: 115-119.
17. Sohn MH, Noh SY, Chang W, Shin KM, Kim DS. Circulating interleukin 17 is increased in the acute stage of Kawasaki disease. *Scand J Rheumatol*. 2003; 32: 364-366.
18. Leung DY, Meissner HC, Shulman ST, Mason WH, Gerber MA, Glode MP, et al. Prevalence of superantigen-secreting bacteria in patients with Kawasaki disease. *J Pediatr*. 2002 Jun; 140: 742-6.
19. Suenaga T, Suzuki H, Shibuta S, Takeuchi T, Yoshikawa N. Detection of multiple superantigen genes in stools of patients with Kawasaki disease. *J Pediatr*. 2009; 155: 266-70.
20. Terrazas MA, Bayle SM, Martel TA. Complicaciones y evolución de la enfermedad de Kawasaki en 23 pacientes. *An Esp Pediatr*. 1997; 46: 549-554.
21. González Pascual E, Ruiz España A, García Peláez C, Ros Viladoms JB. Enfermedad de Kawasaki. Presentación de treinta y seis casos. *Rev Esp Pediatr*. 1995; 51: 137-142.
22. Martínez Ruiz M, del Castillo Martín F, Borque Andrés C, García Miguel MJ, de José Gómez MI, Martínez Cortés F, et al. Incidence and clinical characteristics of Kawasaki's disease. *An Pediatr (Barc)*. 2003; 59: 323-7.
23. Calvo Rey C, Borque Andrés C, Del Castillo Martín F, García Piñeiro A, García Hortelano J, García García M, et al. Enfermedad de Kawasaki: complicaciones y evolución. A propósito de 38 casos. *An Esp Pediatr*. 1993; 39: 423-7.
24. Kabani A, Joffe A, Jadavji T. Hydrocele in Kawasaki disease: importance in early recognition of atypical disease. *Am J Dis Child*. 1991; 145: 1349-51.
25. Sacco MC, Meleleo D, Castriota Scanderbeg A. Hydrocele in Kawasaki disease. *Pediatr Med Chir*. 1995; 17: 279-80.
26. Taubert KA, Rowley AH, Shulman ST. Nationwide survey of Kawasaki disease and acute rheumatic fever. *J Pediatr*. 1991; 119: 279-282.
27. 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: 1379-1385.
28. Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, Watanabe M, Tajimi M, Oki I, et al. Use of laboratory data to identify risk factors of giant coronary aneurysms due to Kawasaki disease. *Pediatr Int*. 2004; 46: 33-8.
29. Koren G, Lavi S, Rose V, Rowe R. Kawasaki disease: review of risk factors for coronary aneurysms. *J Pediatr*. 1986; 108: 388-92.
30. Beiser AS, Takahashi M, Baker AL, Sundel RP, Newburger JW. A predictive instrument for coronary artery aneurysms in Kawasaki disease. US Multicenter Kawasaki Disease Study Group. *Am J Cardiol*. 1998; 81: 1116-20.
31. Belay ED, Maddox RA, Holman RC, Curns AT, Ballah K, Schonberger LB. Kawasaki syndrome and risk factors for coronary artery abnormalities: United States, 1994-2003. *Pediatr Infect Dis J*. 2006; 25: 245-9.
32. Stockheim JA, Innocentini N, Shulman ST. Kawasaki disease in older children and adolescents. *J Pediatr*. 2000; 137: 250-2.
33. Muta H, Ishii M, Sakae T, Egami K, Furui J, Sugahara Y, et al. Older age is a risk factor for the development of cardiovascular sequelae in Kawasaki disease. *Pediatrics*. 2004; 114: 751-4.
34. Uehara R, Belay ED, Maddox RA, Holman RC, Nakamura Y, Yashiro M, et al. Analysis of Potential Risk Factors Associated With Nonresponse to Initial Intravenous Immunoglobulin Treatment Among Kawasaki Disease Patients in Japan. *Pediatr Infect Dis J*. 2008; 27: 155-160.
35. Newburger JW, Takahashi M, Burns JC, Burns JC, Bastian J, Chung KJ, et al. The treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma globulin. *N Engl J Med*. 1986; 315: 341-347.
36. Terai M, Shulman ST. Prevalence of coronary artery abnormalities in Kawasaki disease is highly dependent on gamma globulin dose but independent of salicylate dose. *J Pediatr*. 1997; 131: 888-893.
37. Muta H, Ishii M, Egami K, Furui J, Sugahara Y, Akagi T, et al. Early intravenous gamma-globulin treatment for Kawasaki disease: the nationwide surveys in Japan. *J Pediatr*. 2004; 144: 496-499.
38. Fong NC, Hui YW, Li CK, Chiu MC. Evaluation of the efficacy of treatment of Kawasaki disease before day 5 of illness. *Pediatr Cardiol*. 2004; 25: 31-34.
39. Tremoulet A, Best B, Song S, Wang S, Corinaldesi E, Eichenfield JR, et al. Resistance to intravenous immunoglobulin in children with Kawasaki disease. *J Pediatr*. 2008; 153: 117-121.
40. Uehara R, Belay E, Maddox R, Holman RC, Nakamura Y, Yashiro M, et al. Analysis of potential risk factors associated with nonresponse to initial intravenous immunoglobulin treatment among Kawasaki disease patients in Japan. *Pediatr Infect Dis J*. 2008; 27: 155-160.
41. Cha S, Yoon M, Ahn Y, Han M, Yoon KL. Risk factors for failure of initial intravenous immunoglobulin treatment in Kawasaki disease. *J Korean Med Sci*. 2008; 23: 718-722.
42. Suganami Y, Kawashima H, Hasegawa D, Sato S, Hoshika A. Clinical application of rapid assay of serum interleukin-6 in Kawasaki disease. *Pediatr Int*. 2008; 50: 264-266.
43. Popper S, Shimizu C, Shike H, Kanegaye JT, Newburger JW, Sundel RP, et al. Gene-expression patterns reveal underlying biological processes in Kawasaki disease. *Genome Biol*. 2007; 8: 261.
44. Abe J, Ebata R, Jibiki T, Yasukawa K, Saito H, Terai M. Elevated granulocyte colony-stimulating factor levels predict treatment failure in patients with Kawasaki disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 122: 1008-1013.
45. Newburger J, Sleeper L, McCrindle B, Minich LL, Gersony W, Vetter VL, et al. Randomized trial of pulsed corticosteroid therapy for primary treatment of Kawasaki disease. *N Engl J Med*. 2007; 356: 663-675.
46. Okada K, Hara J, Maki I, Miki K, Matsuzaki K, Matsuoka T, et al. Pulse methylprednisolone with gammaglobulin as an initial treatment for acute Kawasaki disease. *Eur J Pediatr*. 2009; 168: 181-185.
47. Furukawa T, Kishiro M, Akimoto K, Nagata S, Shimizu T, Yamasaki Y. Effects of steroid pulse therapy on immunoglobulin resistant Kawasaki disease. *Arch Dis Child*. 2008; 93: 142-146.
48. Lee TJ, Kim KH, Chun JK, Kim DS. Low-dose methotrexate therapy for intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. *Yonsei Med J*. 2008; 49: 714-8.
49. Ahn SY, Kim DS. Treatment of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease with methotrexate. *Scand J Rheumatol*. 2005; 34: 136-9.
50. Burns JC, Best BM, Mejias A, Mahony L, Fixler DE, Jafri HS, et al. Infliximab treatment of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. *J Pediatr*. 2008; 153: 833-8.