

Enfermedad de Kawasaki

Kawasaki's Disease

Reyna Medina Carías*, Mirta Patricia Mejía Machado**, Lourdes Araujo***, Lidia María Prado López****

RESUMEN

La enfermedad de Kawasaki (EK); vasculitis aguda de etiología desconocida, ocurre predominantemente durante la infancia. Las manifestaciones iniciales son fiebre alta, inflamación mucocutánea, linfadenopatía cervical, puede producir aneurismas en las arterias coronarias, depresión de la contractilidad miocárdica e insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, arritmias y una morbimortalidad significativa, su diagnóstico es clínico. La EK clásica se diagnostica con fiebre mayor de 5 días y al menos 4 de las siguientes características clínicas: inyección conjuntival bilateral, cambios en los labios y cavidad oral, adenopatía cervical, cambios en las extremidades y exantema polimorfo. Si se presentan pocos hallazgos clínicos, pero se encuentran anomalías en las arterias coronarias en el ecocardiograma, se puede establecer el diagnóstico. La EK atípica se sospecha cuando hay fiebre, al menos 5 días con dos o tres de los síntomas principales, en algunas ocasiones puede presentarse como abdomen agudo, meningitis aséptica, pleuritis. La meta del tratamiento es evitar la inflamación sistémica, además prevenir trombosis en los aneurismas desarrollados. La inmunoglobulina (IG) es la piedra angular en el tratamiento, se inicia en los primeros 10 días de inicio de la fiebre (2 gr/kg dosis única), la aspirina (80-100 mg/kg por día VO) administrada en combinación con IG como tratamiento inicial durante 4 a 6 semanas. Es importante conocer los criterios de diagnóstico clínico para su detección y

así poder evitar las complicaciones vasculares que representan una amenaza para la vida del paciente. En la presente revisión se describen su epidemiología, fisiopatología, manifestaciones clínicas, tratamiento y complicaciones.

PALABRAS CLAVE

Enfermedad de Kawasaki, vasculitis, diagnóstico.

ABSTRACT

Kawasaki disease (KD) is an acute, self-limiting vasculitis of unknown etiology, predominantly occurring in infants. Initial manifestations include high fever, mucocutaneous inflammation and cervical lymphadenopathy. It can affect the coronary arteries and other vascular structures. In 2004, the American Heart Association (AHA) published the diagnostic criteria for typical and atypical (incomplete) EK. In both forms of the disease the diagnosis is clinical. Classical EK is diagnosed when the patient has a fever of more than 5 days and at least 4 of the following clinical features: bilateral conjunctival injection, changes in lips and oral cavity, cervical adenopathy, changes in extremities and polymorphous rash. If the patient has few clinical findings, but abnormalities are found in the coronary arteries in the echocardiogram, this can establish the diagnosis. The goal of treatment is to prevent systemic inflammation, and to prevent thrombosis in developed aneurysms. Immunoglobulin is the cornerstone in the treatment for KD, and should be initiated within the first 10 days of onset of fever at doses of 2 g / kg single dose. Therefore it is of vital importance the knowledge of the criteria of clinical diagnosis for its early detection in order to avoid vascular complications that represent a threat to the life of patients.

*Médico Residente 3° año Postgrado Pediatría- UNAH-VS.

** Médico Residente 2do año Postgrado Pediatría – UNAH-VS.

***Médico Especialista en Infectología Pediátrica del Instituto Hondureño Seguridad Social Regional del Norte.

**** Peditra HMCR.

Dirigir correspondencia a: mirtamejiam@outlook.com

Recibido: 27 de Junio 2017

Aprobado: 12 de Enero 2018

KEYWORDS

Kawasaki disease, vasculitis, diagnosis.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Kawasaki (EK, anteriormente llamada síndrome de ganglio linfático mucocutáneo) es de las vasculitis más comunes en la infancia.⁽¹⁾ Por lo general, es una afección autolimitada, con fiebre y manifestaciones de inflamación aguda que duran un promedio de 10 días sin terapia.

GENERALIDADES

En enero de 1961, se describió el primer caso de enfermedad de Kawasaki típico por el Dr. Tomisaku Kawasaki.^(1,2) En 1967, se publicó un artículo llamado "Síndrome febril mucocutáneo agudo con nódulos linfáticos con descamación específica de las manos y pies: observación clínica de 50 casos" el cual fue publicado en *Japanese Journal of Allergy* en ese año. Este fue el primer reporte de lo que ahora es la llamada enfermedad de Kawasaki.⁽¹⁾ 35 años después, en el 2002, el grupo del Dr. Jane Burns, de la Universidad de San Diego, tradujo el artículo original del Japonés al Inglés y fue publicado en *Pediatric Infectious Diseases Journal*.⁽¹⁾

La EK es una vasculitis aguda, autolimitada que afecta a vasos de mediano y pequeño calibre, de etiología desconocida, ocurre predominantemente en lactantes y niños.^(3,4) Las manifestaciones iniciales son fiebre alta, inflamación mucocutánea y linfadenopatía cervical, puede afectar las arterias coronarias y otras estructuras vasculares. Aproximadamente 1 de cada 5 niños que no son tratados con IG en la fase aguda de la enfermedad desarrollan aneurisma coronario.⁽⁴⁻⁶⁾ Ciertamente la EK ha desplazado a la Fiebre Reumática como la principal causa adquirida de enfermedad cardíaca en niños en países en vías de desarrollo.⁽⁷⁾

EPIDEMIOLOGÍA

La EK afecta predominantemente a lactantes y niños menores de 5 años en 80-85%,

aunque puede ocurrir en adolescentes y adultos.⁽⁷⁾ Su presentación en edades tempranas puede estar ligada a inmadurez del sistema inmunológico. Aunque la EK, ha sido reconocida en cada continente y en todos los grupos raciales,⁽⁸⁾ la incidencia de esta enfermedad varía entre las distintas poblaciones. Tal es el caso de Japón, donde se presenta la mayor tasa de incidencia. En un reciente estudio se encontró 265 casos por 100,000 niños menores de 5 años.^(7,9)

En Estados Unidos de América; de 19 por 100,000 niños menores de 5 años, encontrando una mayor tasa en California de 24.7 por 100,000. El reporte anual de la tasa de incidencia en Sudamérica es de 3 por cada 100,000 aunque algunos sugieren que estos datos son inciertos. En el Reino Unido; 8.1 por cada 100,000. En Hawaii, la incidencia anual de niños americanos con descendencia japonesa es de 135 por 100 000.⁽⁷⁾

En América Latina la incidencia es baja, alrededor de 3 casos por 100,000 niños. Este dato es cuestionable por varias razones, una de ellas es que no se realizan estudios para determinar la verdadera incidencia de esta enfermedad en países de Latinoamérica y otra es el no diagnóstico o la no sospecha de esta enfermedad en pacientes pediátricos con síndrome febril prolongado.⁽¹⁰⁾

Influencia genética

Se ha sospechado una influencia genética en la EK, ya que este síndrome esta sobre-representado entre poblaciones Asiáticos y Asiáticos-Americanos. Por lo tanto, su incidencia es mayor entre los hermanos de los casos índices. En Japón, el riesgo relativo de hermanos de desarrollar este síndrome es 10 veces mayor en relación a la población pediátrica. En E.E.U.U. no hay datos estadísticos disponibles o en Europa Occidental. Además, se ha observado que la frecuencia de esta enfermedad, es dos veces más alta en los padres de los niños con EK y la frecuencia de recurrencia de la enfermedad

ha sido de 5 a 6 veces mayor en las familias multigeneracionales que en otras familias sin antecedentes de EK.⁽¹⁰⁾

DIAGNÓSTICO

La EK es autolimitada; los signos y síntomas se desarrollan en un período de 10 días y gradualmente resuelven de forma espontánea aún en ausencia de terapia específica.^(2,11) En el 2004, la Asociación Americana

del Corazón (AHA), publicó los criterios diagnósticos para EK típica y atípica (incompleta).

En ambas formas de la enfermedad el diagnóstico es clínico (Ver Figura No.1). No hay pruebas específicas, aunque las pruebas de laboratorio y los hallazgos en ecocardiograma son de mucha ayuda en la evaluación de casos sospechosos y para diferenciar EK de otras enfermedades. (Ver Tabla No. 1).^(12,13)

Figura No. 1: Características clínicas de la enfermedad de Kawasaki.



A: Erupción Maculopapular, eritrodermia difusa o eritema multiforme similar. B: inyección conjuntival bulbar sin exudado; bilateral. C: Queilitis, lengua de fresa. D y E: eritema palmo-plantar: generalmente acompañado de edema, posterior descamación en la fase subaguda. F: adenopatía cervical, generalmente unilateral, ≥ 1.5 cm de diámetro. Fuente: McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF et al. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association.

Criterios para EK clásica (Típica)

La EK clásica se diagnostica cuando el paciente presenta fiebre mayor de 5 días y al menos 4 de las siguientes características clínicas (Ver Figura No. 1): inyección conjuntival bilateral, cambios en los labios y cavidad oral, adenopatía cervical, cambios en las extremidades y rash polimorfo. Si el paciente presenta pocos hallazgos clínicos, pero si se encuentran anormalidades en las arterias coronarias en el ecocardiograma, con ello se puede establecer el diagnóstico. Ya que las características clínicas tienden a aparecer de forma secuencial.

En la fase aguda de 1 a 2 semanas, la inyección conjuntival ocurre justo después del inicio de la fiebre y usualmente es bilateral, no purulenta, no dolorosa, afectando el limbo. Los cambios orales incluyen labios eritematosos, quebradizos y lengua en fresa. La linfadenopatía es unilateral y al menos afecta un nódulo linfático mayor de 1.5 cms. El rash polimorfo usualmente ocurre dentro de los 5 días después del inicio de la fiebre y pueden estar presente como un exantema maculopapular generalizado, o puede ser un rash escarlatiforme. Los cambios en las extremidades pueden incluir eritema de manos y de pies.^(2,12)

En la fase subaguda, de dos a tres semanas después del inicio de la fiebre, las manos y pies se pueden descamar. Aunque no es diagnóstico, una variedad de síntomas menos comunes, incluyendo gastrointestinales (diarrea, vómito y dolor abdominal), respiratorios (tos, rinorrea) y reumatológicos (dolor articular y edema) pueden ocurrir en pacientes con EK.^(2, 12,13)

Criterios para la EK atípica (Incompleta)

En algunos casos, los pacientes no cumplen los criterios de EK, por lo tanto son clasificados como Kawasaki atípico (incompleto). Un estudio reciente en Australia encontró una prevalencia de 9.6% de los casos. Su preva-

lencia es mayor en lactantes y niños mayores de 5 años. La EK atípica se sospecha cuando los pacientes presentan fiebre, por lo menos 5 días con solamente dos o tres de los síntomas principales⁽¹⁴⁾ con evidencia laboratorial de inflamación sistémica. En algunas ocasiones la EK atípica se puede presentar como un cuadro de abdomen agudo, meningitis aséptica, pleuritis.⁽¹³⁾

Kawasaki Recurrente

Es bien conocido la recurrencia de la EK en algunos niños. Sin embargo, a pesar de un considerable número de casos recurrentes, son pocos los estudios publicados relacionados a la recurrencia de la EK.⁽¹⁵⁾

Se ha reportado que la incidencia de esta dentro los primeros 2 años después del primer episodio es más alta. Estudios previos en Japón han demostrado una incidencia de EK recurrente entre 1.4 a 3%. Sin embargo, aún se desconoce cuáles son los factores que pueden llevar a recurrencia de la EK.

Un estudio mostró que los niños que presentaron recurrencia tuvieron en su primer episodio mayor duración de la fiebre, antes del inicio del tratamiento con IG, mayores niveles séricos de Alanina transferasa (ALT) y de Aspartato Aminotransferasa (AST) y menores de hemoglobulina.⁽¹⁵⁻²⁰⁾

La afectación de las arterias coronarias, constituye la principal complicación de los pacientes con EK, algunos estudios han establecido la relación entre la recurrencia de esta enfermedad y la afectación de las carótidas. Diez de 22 niños que presentaron recurrencia de esta enfermedad, tuvieron complicaciones coronarias durante su primer episodio, y de estos 6 (60%) también presentaron complicación coronaria en su recurrencia, lo cual indica que los pacientes que presentan afectación coronaria en su primer episodio, tienen mayor riesgo de lesión coronaria en la recurrencia.⁽²¹⁻²⁴⁾

Tabla No. 1: Características clínicas de EK clásico.

Fiebre por lo menos 5 días de duración y al menos 4 de las siguientes características clínicas	
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	%
Fiebre	100
Cambios en la cavidad oral y labios; labios quebradizos y eritematosos, lengua en fresa	96.6
Rash Polimorfo: maculopapular, tipo eritema multiforme o escarlatiforme, afectando las extremidades, tronco y región perianal	95.0
Conjuntivitis bilateral no purulenta	89
Cambios en las extremidades (eritema de las manos y pies, descamación de las manos y pies en 2-3 semanas)	75.6
Adenopatía cervical (> 1.5 cm de diámetro por lo general unilateral)	62.7
Criterios Diagnósticos alternativos para EK	
Fiebre por lo menos 5 días y dos o tres características principales; anomalías coronarias en ecocardiograma	
Criterios laboratoriales suplementarios	
(no necesarios para el diagnóstico)	
Anemia, pleocitosis en LCR, PCR elevada, velocidad de eritrosedimentación elevada, ferritina menos de 5 veces el valor normal, elevación de enzimas hepáticas, hipoalbuminemia menor de 3 gr, piuria estéril, hiponatremia, plaquetas mayor a 450 mil después de 1er semana, células blancas mayor a 15 mil en la fase de convalecencia.	
Dolor abdominal, diarrea vómitos, derrame pericárdico, disminución de función ventricular, regurgitación mitral, anomalías de arterias coronarias	

Fuente: Saguil A, Fargo M, Grogan S. Diagnosis and management of kawasaki disease.

Kawasaki refractario

Si la fiebre de cualquier magnitud persiste o es recurrente entre las 36 horas y aproximadamente dos semanas después del inicio del tratamiento en pacientes con EK es el resultado de la imposibilidad de abortar el proceso de la enfermedad y se considera EK refractario, resistencia a la IG y existe mayor riesgo de enfermedad coronaria. La fiebre dentro de las 36 horas posteriores al inicio de la terapia con inmunoglobulina intravenosa (IVIG) puede representar una reacción a la medicación o una respuesta lenta a la terapia y si es en las primeras 24 horas posteriores puede ser por una infección intercurrente.

Varios estudios reportan tasas distintas de resistencia a la IG, por ejemplo la revisión de la base de datos Nacional de USA mostró una tasa de resistencia inicial a la inmunoglo-

bulina de 16% (rango de 8 a 26%). En un estudio realizado en USA se encontró falta a la respuesta a Inmunoglobulina entre 6.8%-38.3%.^(24,25)

Criterios de alto riesgo de resistencia a inmunoglobulina

Para identificar los niños japoneses con EK en alto riesgo de resistencia a IgIV para decidir si se agregan glucocorticoides como parte de la terapia inicial en ciertos pacientes con alto riesgo de resistencia a IVIG, se utiliza el puntaje de Kobayashi se pueden utilizar para determinar qué pacientes podrían beneficiarse de una terapia inicial adicional con glucocorticoides Kobayashi ≥ 5 .⁽²⁶⁻³²⁾

El puntaje de Kobayashi incluye los siguientes factores de riesgo.⁽³³⁾

- Sodio ≤ 133 mmol / L (2 puntos).

- Aspartato aminotransferasa (AST) ≥ 100 int. unidades / L (2 puntos).
- Proteína C-reactiva (PCR) ≥ 10 mg / dL (1 punto).
- Neutrófilos ≥ 80 % del recuento del diferencial de glóbulos blancos (2 puntos).
- Recuento de plaquetas $\leq 300,000$ / mm³ (1 punto).
- Diagnóstico precoz, con tratamiento inicial al o antes del cuarto día de la enfermedad (2 puntos).
- Edad ≤ 12 meses (1 punto).

Esta escala tiene baja sensibilidad y valor predictivo negativo para los niños no japoneses. En estas poblaciones, se han identificado diferentes factores de riesgo para que se produzca una dilatación significativa de las arterias coronarias a pesar del tratamiento con IGIV. Son las siguientes:

- Niños con arterias coronarias agrandadas en la presentación, antes del tratamiento con IGIV.
- Niños menores de seis meses tienen hasta un 35 por ciento de riesgo de desarrollar aneurismas a pesar del tratamiento oportuno con IGIV, y los niños de 6 a 12 meses también corren un mayor riesgo de no responder a la IGIV.
- Niños con EK asociados con shock.
- Niños con EK que presentan síndrome de activación de macrófagos (MAS): del 1 al 5 % de los pacientes con EK desarrollan MAS, con tormenta de citoquinas, citopenias, disfunción hepática y riesgo de trombosis. Estos pacientes tienen una tasa más alta de falla al responder a IGIV y una mayor tasa de mortalidad.

TRATAMIENTO

La meta del tratamiento es evitar la inflamación sistémica y prevenir trombosis en los aneurismas desarrollados.⁽⁷⁾

Inmunoglobulina

Su mecanismo de acción es desconocido, pero algunas teorías son; modulación de la

producción de citocina, neutralización de toxinas u otros agentes patógenos, aumento de la actividad reguladora de las células T, supresión de síntesis de anticuerpos y suministro de anticuerpos antiidiotípicos.⁽²⁰⁾

La inmunoglobulina se utilizó inicialmente a dosis de 400 mg/kg por 4 días, posteriormente se demostró que con la dosis única de 2 g/kg, los pacientes presentaban una rápida mejoría de los síntomas IGIV.⁽⁸⁾

Los estudios clínicos en 1980, establecieron que altas dosis de inmunoglobulina más aspirina administrada dentro de los primeros 10 días del inicio de síntomas se redujo la tasa de afectación coronaria de un 25% a un 5%,⁽⁷⁾ además de la resolución de los síntomas en 80-90% de los casos. Esto es corroborado en varios estudios como el estudio multicéntrico realizado en USA, donde se demostró que la combinación de inmunoglobulina más aspirina tiene alta significancia en la rápida resolución de los síntomas y de los marcadores inflamatorios en los niños, comparado solo con dosis altas de aspirina, además, la frecuencia de anomalías coronarias, entre los niños tratados con inmunoglobulina y aspirina, en los cuales al momento de entrar al estudio tenían ecocardiograma normal, fue significativamente más baja para aquellos asignados en el grupo de inmunoglobulina que en el grupo de aspirina sola (3% vs 15%, a las 7 semanas de tratamiento).⁽¹⁹⁻²¹⁾

En la actualidad la inmunoglobulina es la piedra angular en el tratamiento para la EK, y se debe de iniciar en los primeros 10 días de inicio de la fiebre, especialmente iniciado antes del séptimo día a dosis de 2 gr/kg dosis. Es más efectivo si se administra como dosis única en infusión de 10 a 12 horas.^(2,18,22) A pesar de sus ventajas, es una intervención cara y potencialmente tóxica.

Puede producir hemólisis que requiere transfusión a los 5 a 10 días de infusión debido a

isoaglutininas en los productos de inmunoglobulinas.⁽³²⁾ El riesgo de hemólisis depende del número de dosis, especialmente si se reciben más de una dosis. Además, puede presentar Meningitis aséptica que resuelve sin secuelas, transmitir patógenos como Hepatitis C y Parvovirus.

Aspirina

Es inhibidor irreversible de la agregación plaquetaria al bloquear la síntesis de tromboxano A2 por medio de la ciclooxygenasa-1. Además, posee un efecto antiinflamatorio al bloquear la síntesis de prostaglandina E2. La aspirina (ASA) es administrada oralmente cada 6 horas a dosis medias (30-50 mg/kg/día, dosis máxima 4 g/día) o a altas dosis (80-100 mg/kg por día), usualmente administrada en combinación con Inmunoglobulina, como tratamiento inicial. Se continúa esa dosis hasta que el paciente esté afebril (48-72 horas después de la defervescencia) la dosis se reduce a 3-5 mg/kg día, durante 6-8 semanas después del inicio de los síntomas, aún en pacientes con aneurisma carotídeo.^(18, 21, 22, 23, 29,30)

Otros agentes antiinflamatorios como el ibuprofeno se pueden usar en episodios prolongados de artritis, pero se debe tomar en cuenta que, el uso concomitante con ASA, antagoniza la inhibición irreversible de la agregación plaquetaria, por lo que no debe ser utilizado en pacientes con aneurismas.

Los efectos adversos de la ASA son hepatitis química con transaminasas elevadas, pérdida transitoria de la audición, y en raras ocasiones el Síndrome de Reye.⁽³³⁾

Pulsos de Metilprednisolona

Su principal indicación es en la EK refractaria a inmunoglobulinas.⁽²⁴⁾ Los pulsos de metilprednisolona tiene un poderoso y rápido efecto inmunosupresor. Se aplican en conjunto con la segunda dosis de IGIV 2g/kg/dosis única y ASA. Entre los esteroides disponibles, el tratamiento con metilprednisolona

endovenosa es a menudo utilizada a altas dosis, preferiblemente en infusión ya que de esta forma produce menos desbalance electrolítico. La dosis estándar es 20-30 mg/kg dosis a pasar en 3 horas, por tres días consecutivos.⁽²⁶⁻²⁸⁾

Se puede adicionar glucocorticoides a la terapia inicial de los niños no japoneses que cumplan uno o más de los criterios de alto riesgo de resistencia a IVIG descritos anteriormente, como edad <6 meses o CA Z-score ≥ 3.0 .

Los efectos adversos de los glucocorticoides son: conteos extremadamente altos de glóbulos blancos (WBC) ($> 40,000 / \text{mm}^3$), hepatomegalia aguda y transaminitis, e incluso hemorragia gastrointestinal debido a la combinación de ASA y glucocorticoides. La bradicardia es la anomalía cardiovascular más común que se observa en pacientes con enfermedad reumatológica o inmunológica que son tratados con glucocorticoides sistémicos. Otras terapias descritas en EK refractaria son: uso de infliximab, ciclosporina, anakin.⁽³³⁾

Seguimiento de la enfermedad de kawasaki

El seguimiento de EK, según Nadel (1993), se encuentra esquematizado en el algoritmo para seguimiento de la Figura No. 1. La monitorización incluye la toma de temperatura oral o rectal cada 6 horas después del último pico febril. Momento en el cual se disminuye la dosis de ASA, y se monitorea la temperatura una vez al día antes de la dosis de ASA. Se repiten Ecocardiogramas para evaluar la afectación cardiaca. Las vacunas de virus se posponen debido a la inmunogenicidad disminuida en niños que han recibido tratamiento con inmunoglobulina intravenosa (IGIV) hasta 11 meses después. Si hay exposición al virus o un brote, se vacunan en ese momento y se repite la dosis de vacuna a los 11 meses de aplicada la IGIV.⁽³³⁾

Complicaciones

Las complicaciones en pacientes con EK se

deben principalmente a la afectación cardiovascular e incluyen aneurismas de la arteria coronaria (CA), contractilidad miocárdica deprimida e insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, arritmias y oclusión arterial periférica. Las complicaciones no cardíacas son generalmente poco frecuentes e incluyen síndrome de shock y disfunción multiorgánica, síndrome de activación de macrófagos (MAS), función renal alterada, catástrofes abdominales agudas y pérdida auditiva neurossensorial.

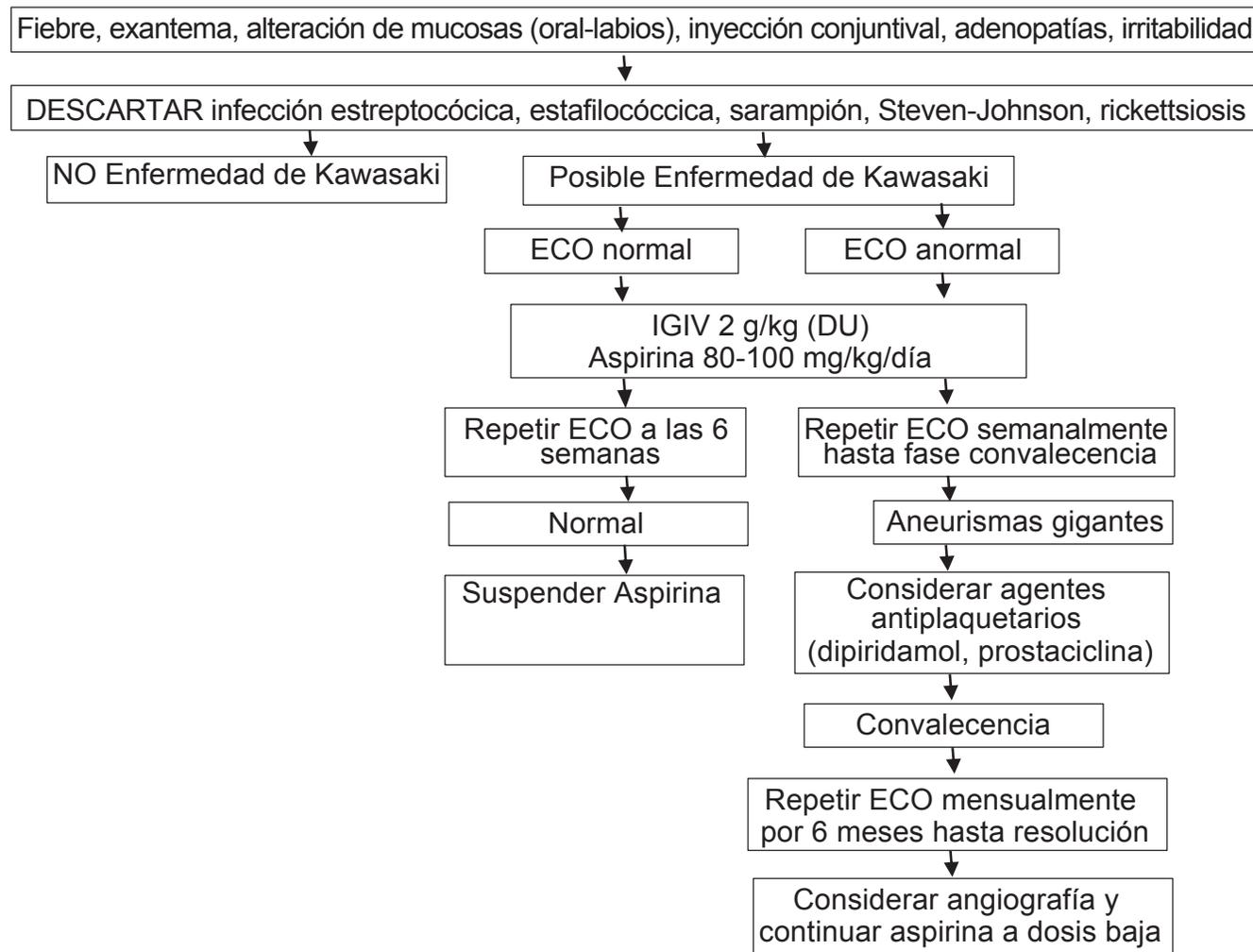
Conclusiones

La Enfermedad de Kawasaki es una de las

principales vasculitis que afecta la población pediátrica tanto en países desarrollados como en países en vías de desarrollo.

Aunque la mayor incidencia se observa en Japón y el resto de países Asiáticos, la incidencia en Latinoamérica se desconoce por la no sospecha de la enfermedad en pacientes pediátricos con síndrome febril prolongado. Por lo tanto es de vital importancia el conocimiento de los criterios de diagnóstico clínico para su detección y con ello poder evitar las complicaciones vasculares que representan una amenaza para la vida del paciente.

Figura No. 1: Algoritmo para seguimiento de la Enfermedad de Kawasaki, Según Nadel y cols (1993).



Fuente: <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/3-kawasaki.pdf>

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kawasaki T, Naoe S. History of Kawasaki disease. *Clin Exp Nephrol.* 2014; 18(2):301-4.
2. Burns JC, Glodé MP. Kawasaki syndrome. *Lancet.* 2004;364 (9433):533-44.
3. Rodó X, Curcoll R. Tropospheric winds from northeastern China carry the etiologic agent of Kawasaki disease from its source to Japan. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111: 7952-7957.
4. Lou J, Zhong R, S. Systematic confirmation study of GWAS-identified genetic variants for Kawasaki disease in a Chinese population. *Sci Rep* 2015; (5): 8194.
5. Kim JH, Yu JJ. Detection rate and clinical impact of respiratory viruses in children with Kawasaki disease. *Korean J Pediatr* 2012; (55): 470-473.
6. Jamieson N, Singh-Grewal D. Kawasaki disease: a clinician's update. *Int J Pediatr.* 2013;2013:645391.
7. Newburger JW, Takahashi M, Burns JC. Kawasaki Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(14):1738-49.
8. Singh S, Vignesh P, Burgner D. The epidemiology of Kawasaki disease: a global update. *Arch Dis Child* 2015; (100):1084-8.
9. Makino N, Nakamura Y, Yashiro M, et al. Descriptive epidemiology of Kawasaki disease in Japan, 2011-2012: from the results of the 22nd nationwide survey. *J Epidemiol.* 2015;(25): 239-45.
10. Kim KY, Kim DS. Recent Advances in Kawasaki Disease. *Yonsei Med J.* 2016;57(1):15-21.
11. Yang HM, Du ZD, Fu PP. Clinical features of recurrent Kawasaki disease and its risk factors. *Eur J Pediatr.* 2013;(12):1641-7.
12. Saguil A, Fargo M, Grogan S. Diagnosis and management of kawasaki disease. *Am Fam Physician.* 2015;(6):365-71.
13. Binnetoglu A, Baglam T, Demir B, Kecelioglu Binnetoglu K, Sari M. Association Between Atypical/Incomplete Kawasaki Disease and Sensorineural Hearing Loss: A Case Report. *Clin Pediatr (Phila).* 2016;(4):380-3.
14. Kim JS, Kwon SH. Atypical Kawasaki disease presenting as a retropharyngeal abscess. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2015; (15)00166-4.
15. Hai-ming Yang & Zhong-Dong Du & Pei-peí Fu. Clinical features of recurrent Kawasaki disease and its risk factors. *Eur J Pediatr.*2013; (172):1641-1647.
16. Fraison JB1, Sève P2, Dauphin C. Kawasaki disease in adults: Observations in France and literature review. *Autoimmun Rev.* 2016;(3):242-9.
17. Eladawy M, Dominguez SR, Anderson MS, Glodé MP. Abnormal liver panel in acute kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J.* 2011;(2):141-144.
18. Tsutomu S. Guidelines for medical treatment of acute Kawasaki disease: Report of the Research Committee of the Japanese Society of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery (2012 revised version). *Pediatrics International.* 2014; (56): 135-158
19. Patel RM1, Shulman ST2. Kawasaki disease: a comprehensive review of

- treatment options. *J Clin Pharm Ther.* 2015;(6):620-5
20. Rigante D, Andreozzi L, Fastiggi M. Critical Overview of the Risk Scoring Systems to Predict Non-Responsiveness to Intravenous Immunoglobulin in Kawasaki Syndrome. *Int J Mol Sci.* 2016;17(3).
21. Shulman ST1, Rowley AH1. Kawasaki disease: insights into pathogenesis and approaches to treatment. *Nat Rev Rheumatol.* 2015;11(8):475-82.
22. Tewelde, H. Yoon, J. van Ittersum, W. Worley, S. Preminger, T.; Goldfarb, J. The Harada score in the US population of children with Kawasaki disease. *Hosp. Pediatr.* 2014;(4):233–238.
23. Alexoudi, I. Kanakis, M. Kapsimali, V. Vaiopoulos, G. Kawasaki disease: Current aspects on aetiopathogenesis and therapeutic management. *Autoimmun. Rev.* 2011; (10): 544–547.
24. Jeong J. Use of corticosteroids during acute phase of Kawasaki disease. *World J Clin Pediatr* 2015;(4): 135-142.
25. Onouchi Y, Suzuki Y, Suzuki H, Terai M, Yasukawa K, Hamada H. Suenaga, T. Honda, T. Honda, A. Kobayashi, H.; et al. ITPKC and CASP3 polymorphisms and risks for IVIG unresponsiveness and coronary artery lesion formation in Kawasaki disease. *Pharm. J.* 2011; (13) 52–59.
26. Sato S, Kawashima H, Kashiwagi Y, Hoshika A. Inflammatory cytokines as predictors of resistance to intravenous immunoglobulin therapy in Kawasaki disease patients. *Int. J. Rheum. Dis.* 2013;(16) 168–172.
27. Takahashi M, Newburger JW (2008). Kawasaki disease (mucocutaneous lymph node syndrome). In HD Allen et al., eds., *Moss and Adams' Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents, Including the Fetus and Young Adult*, 7th ed., vol. 2, pp. 1242-1256. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins.
28. Newburger JW, et al. (2006). Kawasaki disease. In FD Burg et al., eds., *Current Pediatric Therapy*, 18th ed., pp. 497-503. Philadelphia: Saunders.
29. Saulsbury FT (2010). Kawasaki syndrome. In GL Mandell et al., Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th ed., vol. 2, pp. 3663-3666. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier.
30. <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/3-kawasaki.pdf>.
31. Kawasaki disease. In: *Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 30th ed, Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS (Eds), American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, IL 2015. p.494.
32. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF 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 (17):e927. Epub 2017 Mar 29.
33. Kobayashi T, Inoue Y, Takeuchi K, Okada Y, Tamura K, Tomomasa T, Kobayashi T, Morikawa A. Prediction of intravenous immunoglobulin unresponsiveness in patients with Kawasaki disease. *Circulation.* 2006;113(22):2606. Epub 2006 May 30.