



Casuística de la Enfermedad de Kawasaki en la Provincia de Huelva.

¹ Pérez Serralvo C.,¹ Díaz-Villalón Moreno P., ² Martínez-Boné Cabello de los Cobos F.,
² Martínez-Boné Montero E.,² Mier Palacios M.,² Díaz Suárez M.,³ Brea Páez J.
¹Servicio de Pediatría, Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva. ²Servicio de Pediatría, Hospital Infanta Elena. Huelva. ³Servicio de Pediatría, Hospital Río Tinto, Huelva.

Dir. Corresp.: celiaperezserralvo@gmail.com.

Resumen: **Introducción:** La enfermedad de Kawasaki es una de las vasculitis más frecuentes en la infancia cuya etiología es desconocida. Su diagnóstico es clínico y su principal complicación es el aneurisma coronario, por lo que es imprescindible realizar un diagnóstico y tratamiento precoz.

Material y Métodos: Estudio descriptivo retrospectivo de pacientes diagnosticados de Kawasaki desde Enero 1988 hasta Diciembre 2012 en la provincia de Huelva .

Resultados: Se recogen 51 casos siendo 6 de ellos incompletos. La relación hombre/mujer 1,68/1. Edad media de 37 meses (rango de 1 mes a 11 años y 9 meses), 86% menores de 5 años y 21% menores de 12 meses. La fiebre y los signos clínicos aparecen progresivamente siendo el edema-inflamación palmo plantar y las adenopatías latero cervicales los menos frecuentes. Existen un 23% de complicaciones cardíacas siendo un 13,7% aneurismas (7 casos), uno de ellos gigante. Todos los pacientes son tratados con Ácido Acetil Salicílico (AAS) en la fase aguda y de mantenimiento hasta descartar aneurismas coronarios. El 92% fue tratado con inmunoglobulinas intravenosas (IGIV), precisando una segunda dosis en un 6,4% de los casos y aneurismas más graves los tratados más tarde.

Conclusiones: Es muy importante realizar un tratamiento precoz para evitar la complicación más grave que son los aneurismas coronarios. Se han detectado más cantidad y mayor gravedad de los mismos en los tratados más tarde. Los tratados precozmente precisaron mayor dosis de IGIV. Existe un alto porcentaje de aneurismas en menores de 2 años (16%).

Palabras clave: Enfermedad de Kawasaki, aneurismas coronarios, complicaciones, inmunoglobulinas intravenosas.

Abstract: **Introduction:** Kawasaki disease is one of the most common vasculitis in childhood whose etiology is unknown. The diagnosis is clinical. Its main complication is coronary aneurysm, so it is essential to make a diagnosis and early treatment with Intravenous immunoglobulin.

Material and methods: Retrospective study of patients diagnosed with Kawasaki from January 1988 to December 2012 in the province of Huelva.

Results: The study includes 51 cases, 6 of them were incomplete. The male / female ratio 1.68 / 1. Mean age of 37 months (range 1 month and 11 years and 9 months), 86% under 5 years and 21% under 12 months. Fever and clinical signs appear gradually and less common are swelling and induration foot hand and latero cervical lymphadenopathy. There is a 23% of cardiac complications, with 13.7% of aneurysms (7 cases); one of them, giant. All patients were treated with acetylsalicylic acid in acute and maintenance to discard coronary aneurysms. 92% was treated with intravenous immunoglobulin (IVIG), patients treated earlier required second dose, patients treated later had more serious aneurysms.

Conclusions: Early treatment is very important to avoid the most serious complication, coronary aneurysms. Have been detected more quantity and greater severity of symptoms in those treated late. Patients treated early require more doses of immunoglobulins. We detect a high percentage of aneurysms in children under 2 years (16%).

Keywords: Kawasaki Disease, Coronary Aneurysm, Complications, Intravenous Immunoglobulins.

Recibido: 17-05-2013 Aceptado: 13-07-2013

Vox Paediatrica 2013; XX(2):10-15

Introducción

La enfermedad de Kawasaki o síndrome linfo-mucocutáneo, fue descrita por primera vez en 1967 por Tomisaku Kawasaki y es una vasculitis sistémica de causa no bien conocida, que afecta principalmente a niños y adultos jóvenes y cuyo diagnóstico es fundamentalmente clínico^{1,2,3,4}. Es muy importante sospecharla precozmente sobre todo en los casos incompletos debido a que, si no realizamos el tratamiento adecuado, hasta un 20-25% de los pacientes desarrollarán aneurismas coronarios que pueden dar lugar a isquemia miocárdica, infarto o muerte súbita⁵. Los criterios clínicos según la American Heart Association del 2004 serían la presencia de fiebre de 5 ó más días de evolución junto con 4 de los criterios principales: Inyección conjuntival bilateral sin exudados, cambios en labios y en la cavidad oral (*labios fisurados, enantema, lengua aframbuesada*), cambios en las extremidades (*eritema palmo-plantar, edema, descamación periungueal en 2ª-3ª semana*), exantema polimorfo, linfadenopatía cervical (*generalmente unilateral*), no purulenta de más de 1,5 cm de diámetro^{1,2,3}. Se deben excluir otras enfermedades con hallazgos similares. Se podrá realizar el diagnóstico de Enfermedad de **Kawasaki** en presencia de 4 o más criterios principales en el 4º día de fiebre; y también en presencia de 5 ó más días de fiebre con menos de 4 criterios clínicos cuando se detecten alteraciones coronarias. Éstos criterios clínicos se basan en las opiniones de expertos y permite, utilizando datos clínicos, analíticos y ecográficos, mejorar el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad. Denominamos Kawasaki atípico a aquel que presenta manifestaciones clínicas que no son frecuentes (por ejemplo daño renal); y Kawasaki incompleto en caso de no cumplir todos los criterios clínicos clásicos descritos^{1,2,3,4}. En el caso en que se sospeche un Kawasaki incompleto, se debe proceder a la determinación de la Proteína C Reactiva (PCR) y Velocidad de Sedimentación Globular (VSG), los cuales si están elevadas (> 3 mg/dl, > 40 mm/h respectivamente), y reúnen 3 ó más de los siguientes criterios suplementarios: Albúmina < 3 g/dl, anemia, elevación de alanina aminotransferasa, plaquetas > 450000, leucocitos > 15000, ó > 10 leucocitos en orina. Esto apoyaría la sospecha diagnóstica debiéndose empezar cuanto antes el tratamiento para evitar las complicaciones^{1,6}.

Los objetivos de este estudio han sido: **a)** Describir las características de los pacientes diagnosticados de enfermedad de Kawasaki en la provincia de Huelva desde el 1988 al 2012; **b)** Analizar las complicaciones que presentaron; **c)** Analizar el tratamiento que recibieron **d)** Identificar cuáles fueron los factores de riesgo relacionados con la aparición de aneurismas coronarios.

Material y métodos

Se ha realizado un estudio descriptivo y retrospectivo de las características de los pacientes ingresados con el diagnóstico de enfermedad de Kawasaki en la provincia de Huelva desde enero del 1988 hasta diciembre de 2012. La recogida de datos se llevó a cabo mediante la revisión de las historias clínicas de niños hasta los 14 años de edad que estuvieron ingresados en uno de los

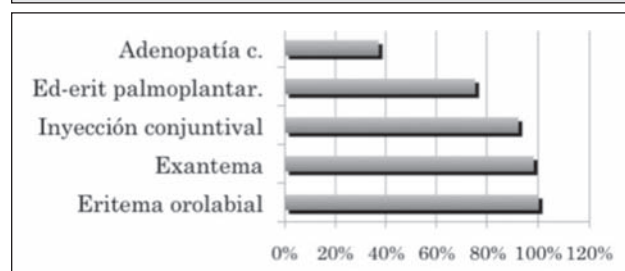
tres hospitales existentes en la provincia de Huelva. Se incluyó en el estudio a 51 pacientes. Posteriormente se elaboró una base de datos analizando una serie de características clínicas, pruebas complementarias, tratamiento realizado y complicaciones. El análisis estadístico fue realizado con el soporte informático del programa estadístico SPSS 10.0 para Windows. Se analizaron la media y el rango para 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

Se recogieron 51 casos, siendo 6 de ellos incompletos; predominando el sexo masculino con una relación hombre/mujer de 1,68/1. La edad media al diagnóstico de 37 meses, con un rango de edad de 1 mes a 11 años y 9 meses respectivamente y dándose un 86% en menores de 5 años y 21% en menores de 1 año. La época invierno-primavera fue la más frecuente (78,5% de los casos). El tiempo medio de diagnóstico antes del año 2000 fue de 8,3 días y tras el año 2000 de 6,65 días.

Manifestaciones clínicas: Los pacientes presentaban una media de 7,2 días de fiebre al ingreso. En cuanto a la distribución de los criterios clínicos, se encontró eritema orolabial en un 100% de ellos, exantema máculo-papular o escarlatiforme un 98%, inyección conjuntival no supurativa 92%, edema-eritema palmo plantar un 75% y adenopatía cervical > 1,5 cm un 37%. Se registraron 6 casos incompletos, siendo más frecuentes en menores de 6 meses de edad (33,3%). La descamación laminar apareció a mediados de la segunda semana y principios de la tercera. La irritabilidad fue más manifiesta en menores de 2 años de edad (**Figura 1**).

Figura 1: Criterios clínicos presentes en nuestros pacientes.



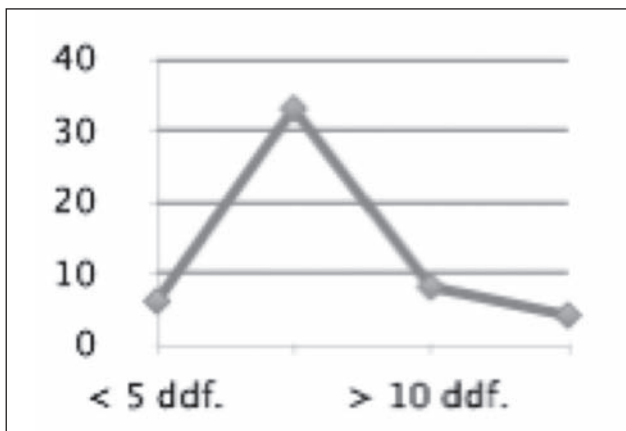
Adenomatía c : adenopatía cervical unilateral, Ed-eritema palmoplantar: edema-eritema palmoplantar.

En cuanto a los antecedentes de nuestros pacientes se encontraron los siguientes: Enfermedad respiratoria (25%), gastroenteritis (35%), artritis (17,6%), piuria estéril (29,5%), hidrops vesicular (8,3%).

Pruebas complementarias: Se encontró leucocitosis mayor de 10.000 en un 74%, presentando un 45% más de 15.000. También se detectó una trombocitosis mayor de 450.000 en un 72% de los pacientes, siendo > 700.000 en un 23,5%. Existió una elevación de la PCR en el 82% de casos; de la VSG en un 90% y de las transaminasas en un 47%. Un 72% de nuestros pacientes presentaban hipoalbuminemia.

Tratamiento: En todos los pacientes se utilizó AAS a dosis de 80 mg/kg/día hasta el 2º día de defervescencia, continuándose posteriormente a dosis 3-5 mg/kg/día hasta descartar aneurismas a las 6-8 semanas ó hasta que desaparecieran los existentes. Cuatro casos no fueron tratados con IGIV; tres lo fueron a dosis de 400 mg/kg/día (1 dosis) y el resto (44 casos) a 2 g/kg/día (3 de ellos precisan más de 1 dosis). Hubo 6 casos (12,7%) con menos de 5 días de fiebre al inicio del tratamiento, de los cuales 2 de ellos precisaron una segunda dosis de IGIV; 33 casos (70%) llevaban 5-10 días de fiebre al inicio del mismo y 8 casos (17%) más de 10 días. (Figura 2).

Figura 2: Relación números de casos según los días de fiebre hasta el comienzo de tratamiento.



ddf: Días de fiebre hasta el inicio del tratamiento.

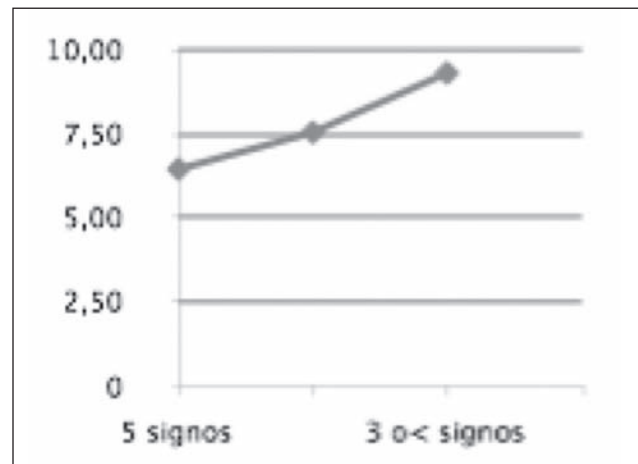
Los pacientes con 5 criterios clínicos iniciaron el tratamiento a los 6,65 días desde el comienzo de la enfermedad; aquellos con 4 lo iniciaron a los 7,54 días y los que presentaban 3 ó menos lo hicieron a los 9,3 días.

Tres pacientes precisaron una segunda dosis de IGIV (6,4%) de los cuales 2 iniciaron tratamiento antes de los 5 días de fiebre. El otro paciente comenzó a tratarse a

los 7 días de fiebre, presentando en la evolución 2 aneurismas de 3,5 y 4 mm.

Complicaciones: 12 pacientes (23%) presentaron complicaciones cardíacas, siendo 7 de ellos aneurismas coronarios (13,7%). Según el tamaño, se recogieron 5 aneurismas pequeños-medianos (3-4mm o Z Score 3-7), 1 aneurisma grande (6-8mm o Z Score 7-9) y 1 aneurisma gigante (mayor 8 mm o Z Score mayor o igual a 10). Dependiendo en qué momento se comenzó con el tratamiento, encontramos que el grupo que lo inició en los 5 primeros días de comenzar la sintomatología presentó un sólo aneurisma (16,6%); los iniciados entre el 5º-10º día presentaron 3 aneurismas (9%) y en el grupo que comenzó tratamiento tras el 10º día, se detectaron 3 aneurismas (37,5%) siendo 2 de ellos el grande y el gigante mencionados anteriormente. (Figura 3).

Figura 3: Tiempo de inicio del tratamiento según el número de signos clínicos que presente el paciente.



Las otras complicaciones cardíacas fueron la existencia de 3 insuficiencias mitrales leves (2 de ellos con presencia de derrame pericárdico), 1 insuficiencia tricuspídea leve y 1 caso de derrame pericárdico aislado. (Tabla I).

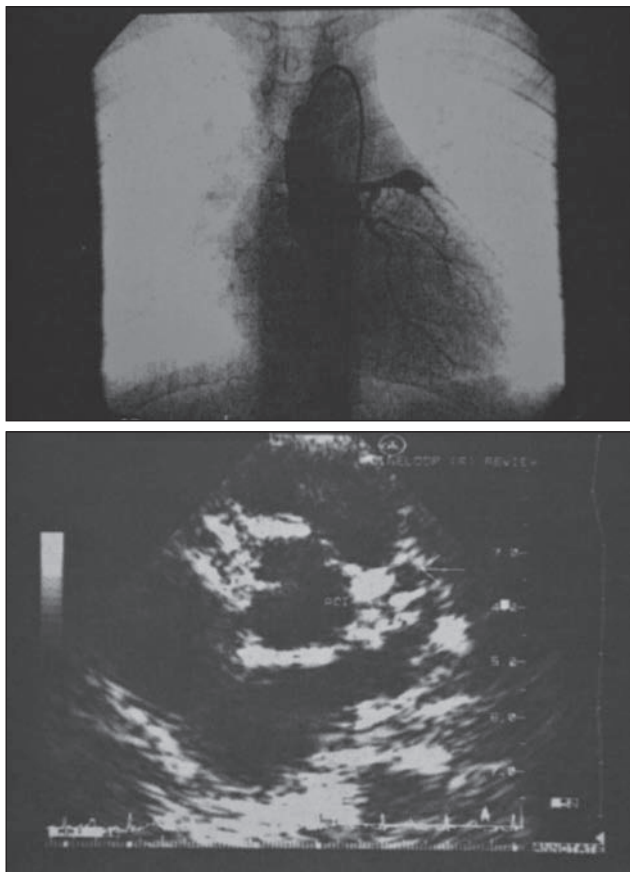
Tabla I: Características clínicas de pacientes con aneurismas coronarios:

	Edad	Sexo	Días de fiebre hasta iniciar tratamiento	Criterios clínicos	Tratamiento	Nº dosis de IGIV	Tiempo defervescencia (días)	Ecocardiografía
1	24 meses	Mujer	3	4	IGIV 2g/kg+ASS	1	1	3,5 mm ADA
2	6 años y 8 meses	Varón	13	5	IGIV 2g/kg + ASS	1	2	4 mm ADA 9 mm tras recaída
3	19 meses	Varón	11	5	IGIV 2 g/kg + ASS	1	1	3,5 mm ACI y ADA
4	4 años y 9 meses	Mujer	6	5	IGIV 2 g/kg + ASS	1	2	3,5 mm ADA
5	18 meses	Mujer	9	4	IGIV 2 g/kg + ASS	1	2	4 mm ACI
6	21 meses.	Varón	7	4	IGIV 2 g/kg + ASS	2	3 (1ª dosis) 2 (2ª dosis)	4 mm ADA 3,5 mm ACI.
7	2 años y 7 meses.	Varón	16	3	IGIV	1	2	6,7 mm ACD 6 mm ACI

ADA: arteria descendente anterior, ACI: arteria coronaria izquierda. ACD: arteria coronaria derecha. IGIV : Inmunoglobulina intravenosa.

Sólo se detectó una recaída en un paciente de 6 años y 8 meses con aneurisma de 6 mm, a los 10 meses del primer brote, con empeoramiento del mismo, aumentando de tamaño hasta hacerse gigante. (Figura 4).

Figura 4 : Angiografía y ecocardiografía de paciente con Aneurisma gigante.



Discusión

La enfermedad de Kawasaki es una vasculitis sistémica aguda de causa no bien conocida, que afecta principalmente a niños y a adultos jóvenes. Se considera la principal causa de cardiopatía adquirida en la infancia en los países desarrollados¹. Es fundamental sospechar precozmente la enfermedad especialmente en los casos incompletos, ya que si no se lleva a cabo el tratamiento adecuado existe una probabilidad de hasta un 20-25% de que desarrollen aneurismas coronarios².

Según lo publicado, la edad más frecuente de presentación, es por debajo de los 5 años de edad (80% entre los 6 meses y 5 años de edad)^{7,8,9,10}, siendo infrecuente en los 6 primeros meses de vida⁹, adolescentes y adultos⁸. Nuestro estudio coincide con lo publicado, ya que hallamos un 86% de pacientes por debajo de los 5 años de edad y además, encontramos que sí tuvimos 5 pacientes por debajo de los 6 meses (9,8% de nuestra casuística). Su incidencia ha ido aumentando en los últimos años, sobre todo en países orientales^{7,11}. En menores de 5 años varía entre 90-140 casos por 100000 niños/año en Japón y los 10-20

casos por 100000 niños/año en Europa y Estados Unidos^{10,12}. Nuestra incidencia es de 3,5 – 17,4 por 100.000 niños/ año en menores de 5 años. La época estacional varía de unos países a otros^{10,12,13}; detectamos un predominio en invierno y primavera (78,5%). Coincidiendo con lo publicado existe un predominio del sexo masculino^{14,15}, encontrando una relación 1,68/1. El mayor conocimiento de las características de la enfermedad y de la importancia de su diagnóstico y tratamiento precoz, podría explicar el aumento de casos diagnosticados en los últimos años^{16,17}; en ese sentido así lo hemos apreciado en nuestra casuística ya que existió un 25,5% de casos diagnosticados antes del año 2000 y un 74,5% tras el año 2000. En ese sentido observamos una disminución del tiempo medio de 6,6 días para diagnosticar la enfermedad a partir del año 2000 respecto a 8,3 días de media que se tardaba antes del 2000.

El diagnóstico de la enfermedad de Kawasaki es clínico; no existe ningún test diagnóstico específico hasta el momento que permita su confirmación¹. Existen diferencias entre los criterios diagnósticos establecidos por la American Heart Association¹ en comparación con la Japanese Circulation Society Joint Working Groups². Los criterios de la Sociedad Americana indican que el paciente debe presentar fiebre mayor o igual a 5 días (criterio esencial), junto con 4 de los 5 siguientes criterios clínicos: **1)** conjuntivitis bilateral no supurativa, **2)** uno o más cambios en la mucosa orolabial (fisura labial, eritema, lengua aframbuesada), **3)** angioedema indurado palmo-plantar con o sin descamación periungueal, **4)** rash cutáneo polimorfo y **5)** presencia de adenopatía cervical unilateral > de 1,5 cm de diámetro no purulenta.

La sociedad japonesa no incluye a la fiebre > de 5 días como criterio esencial para el diagnóstico, realizándose el mismo con la presencia de 5 de los 6 criterios mencionados anteriormente (*incluye a la fiebre como un criterio más, no siendo imprescindible*). Coincidimos con las formas de presentación clínica descritas en otras publicaciones ya que hallamos una media de días de fiebre de 7,2 hasta ser diagnosticado; el eritema orolabial, el exantema generalizado y la inyección conjuntival fueron los más frecuentes, seguidos del edema palmo-plantar y la adenopatía cervical unilateral, esta última la menos frecuente¹⁸. La descamación periungueal apareció al final de la segunda semana, principios de la tercera. Encontramos irritabilidad de predominio en menores de 2 años. Detectamos al igual que otros estudios, casos de piuria estéril, síndromes gastrointestinales, antecedentes de enfermedad respiratoria, artritis e hidrops vesicular, artralgiar-artritis e hipoalbuminemia.

Existen formas incompletas de la enfermedad que aparecen cuando el paciente presenta fiebre mayor o igual a 5 días de duración, junto con 2 ó 3 de los criterios clínicos mencionados; en éstos pacientes, los hallazgos analíticos pueden servir para apoyar al diagnóstico a pesar de no ser criterios diagnósticos¹.

Además, en niños menores de 6 meses de edad con fiebre mayor o igual a 7 días de evolución, con parámetros de laboratorio de inflamación sistémica y sin ninguna otra causa del síndrome febril, se debe considerar la realización de una ecocardiografía debido a que en ellos las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Kawasaki podrían estar aún ausentes^{19,20,21}. En nuestra casuística encontramos 6 casos incompletos, presentándose 2 de ellos en menores de 6 meses de edad (33%).

En cuanto al tratamiento estándar, recogido en el Consenso del Comité de Enfermedades Cardiovasculares en el niño de la Asociación Americana de Pediatría^{1,6}, consiste en la administración de una dosis de IGIV de 2g/kg, junto con AAS a dosis de 80-100 mg/kg (30-50 mg/kg en Japón) durante 2 semanas o hasta la desaparición de las lesiones coronarias.

Se considera que el tratamiento ha fracasado cuando persiste la fiebre a las 48 horas de haber finalizado el mismo. Por ello, la mayoría de los expertos recomiendan en estos casos, administrar una nueva dosis de IGIV de 2 g/kg¹. En aquellos pacientes que no respondan a la segunda dosis, se han planteado el uso de corticoides sistémicos, Infliximab, Ciclosporina A ó Ciclofosfamida entre otros^{20,21}. Tres pacientes precisaron una segunda dosis (6,4%) habiendo iniciado el tratamiento en 2 casos antes del 5º día del inicio de los síntomas; esto podría deberse a que la enfermedad diagnosticada precozmente fuera más agresiva que la diagnosticada más tardíamente. 4 pacientes no fueron tratados con IGIV (debido a un diagnóstico tardío cuya clínica se resolvió sin problema y presentando una evolución favorable), 3 lo fueron a dosis antiguas y 44 a dosis recomendadas actualmente. Comprobamos que un 12,7% de los casos llevaban menos de 5 días de enfermedad hasta que se comenzó el tratamiento; un 70% entre 5 y 10 días, y un 17% lo comenzaron más allá del décimo día desde el inicio de los síntomas. En este último grupo se detectaron 3 de los 7 aneurismas coronarios, entre los que estaban el grande y el gigante. Confirmamos asimismo que a menor presencia de signos clínicos al diagnóstico, se tardó más en comenzar el tratamiento, existiendo en éstos mayor riesgo de presentar aneurismas coronarios.

Aunque se trata de una enfermedad con buen pronóstico, debemos saber que su principal complicación es la afectación coronaria. El tratamiento precoz de la enfermedad de Kawasaki permite un acortamiento de los síntomas y disminuye el riesgo de presentar aneurismas coronarios^{1,22,23}. Según lo publicado, podría existir hasta un 43% de anomalías coronarias; siendo 2/3 ectasias y 1/3 aneurismas coronarios¹. Nuestro estudio coincide con dicho porcentaje, ya que se detectan un 13,7% de aneurismas coronarios (7 casos), siendo 5 de ellos pequeños-medianos, 1 grande y otro gigante.

Entre los factores de riesgo relacionados con la presencia de aneurismas coronarios se describe el di-

agnóstico tardío de la enfermedad²⁴. Nuestra casuística coincide con ello ya que detectamos más aneurismas en los tratados más tardíamente. Otros factores son la duración prolongada de la fiebre²⁴, mala respuesta a IGIV, edad menor de 6-12 meses^{20,24,25} ó mayor de 6 años y elevación de marcadores inflamatorios. Uno de los 3 pacientes que precisaron 2ª dosis de IGIV desarrolló aneurisma; se encontró un mayor porcentaje en menores de 2 años de edad y en mayores de 6 años (en el que se dio el aneurisma gigante) pero no en menores de 6 meses. Detectamos elevación persistente de PCR y VSG en 2/3 de los pacientes que desarrollaron aneurismas coronarios. Un 2% presentó recurrencia de la enfermedad coincidiendo con lo publicado por Hirata²⁶. Sin embargo no hemos hallado un claro predominio de varones como factor de riesgo (como se refiere en la literatura)^{1,4,7}, ya que de los 7 pacientes con aneurismas, 3 eran mujeres. Otros factores de riesgo descritos pero que no hemos encontrado en nuestra casuística, son la presencia de una anemia marcada, hiponatremia, hipoalbuminemia y elevación importante de las transaminasas.

La clasificación de los aneurismas según el tamaño varía entre la sociedad americana¹ y la japonesa², ya que los japoneses crean 3 grupos, siendo: **1)** Diámetro interno mayor a 3 mm en menores de 5 años o mayores de 4 mm en mayores o iguales a 5 años; **2)** diámetro interno mayor a 1,5 veces el segmento adyacente y **3)** luz coronaria irregular. Los americanos los clasifican en: **1)** Ectasia coronaria (Diámetro interno entre 2- 2,5 Desviaciones Estándar de la media para la superficie corporal); **2)** Pequeños-medianos (mayor de 3 y menor de 6 mm con z-score mayor o igual a 3 y menor de 7 desviaciones estándar) y **3)** Gigantes (mayor de 8 mm o z-score mayor o igual a 10 desviaciones estándar). En nuestro estudio detectamos 4 aneurismas pequeños – medianos, 1 grande y 1 gigante, estando estos últimos en el grupo de tratados más tardíamente.

Todos los pacientes que presentaron aneurismas coronarios presentaron una buena evolución clínica durante el seguimiento en consulta de cardiología infantil.

Las limitaciones de nuestro estudio se deben al carácter descriptivo y retrospectivo de la revisión de historias clínicas. No podemos llegar a ninguna conclusión en base a ser una pequeña serie, con ausencia de normalidad de la muestra y con un intervalo de confianza muy amplio en el porcentaje de lesiones coronarias.

Finalmente queremos hacer hincapié, dado el creciente número de casos de enfermedad de Kawasaki en los últimos años, en la necesidad de llevar a cabo un registro nacional, como en otros países, que nos dé luz sobre los datos epidemiológicos y clínicos de nuestro país.

En resumen vemos que nuestro estudio coincide con los datos clínicos, epidemiológicos y de prevalencia de otros países. Pensamos que es muy importante un diagnóstico precoz para evitar la principal complicación que son los aneurismas coronarios, los cuales

son más graves en los tratados más tardíamente y con más frecuencia requieren una segunda dosis de IGIV.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Newburguer JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LI Y, Burns J 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. Endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation*. 2004; 110: 2747-2771.
2. Ogata S, Bando Y, Kimura S et al. The strategy of immunoglobulin resistant Kawasaki disease: a comparative study of additional immunoglobulin and steroid pulse therapy. *J Cardiol*. 2009; 43: 15-19.
3. Ho-Chang Kuo, Kuender D Yang, Wei-Chiao Chang, Luo-Ping Ger, Kai-Shen Hsieh. Kawasaki Disease: An update on Diagnosis and treatment. *Pediatrics and Neonatology*. 2012; 53:4-11.
4. Burns JC, Glode MP. Kawasaki syndrome. *Lancet*. 2004; 364 : 533-44.
5. Kato H, Sugimura T, Akagi T, Sato N, Hashino, 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.
6. Yellen ES, Gauvreau K, Takahashi M et al. Performer of 2004 American Heart Association recommendations for treatment of Kawasaki disease. *Pediatrics*. 2010; 125 : 234.
7. Huang WC, Huang LM, Chang IS, et al. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Taiwan. *Pediatrics* 2003-2006. 123: 401-405.
8. Yanagawa H, Yashiro M, Nakamura Y et al. Epidemiologic pictures of Kawasaki disease in Japan: from the nationwide incidence survey in 1991. *Pediatrics*. 1995 ; 95:475.
9. Holman RC, Belay ED, Christensen Y et al. Hospitalizations for Kawasaki syndrome among children in the United States, 1997-2007; 29: 483.
10. Uehara R. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Japan, 2007-2010. *Scientific Abstracts. Pediatrics International*. 2012; 54 (1):38-62.
11. Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, Oki I, Kayaba K, Tanagawa H. Increasing incidence of Kawasaki disease in Japan: nationwide survey. *Pediatrics International*. 2008; 50: 287-90.
12. Harden A, Mayon-White R, Perera R et al. Kawasaki disease in England: ethnicity, deprivation and respiratory pathogens. *Pediatr Infect Dis J*. 2009; 28 (1) :21-4.
13. Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R et al. Epidemiologic features of Kawasaki in Japan : Results of the 2009-2010 nationwide survey. *J Epidemiol*. 2012; 22(3): 216:21.
14. Son MB, Gauvreau K, Ma L, et al. Treatment of Kawasaki disease : analysis of 27 US pediatric hospitals from 2001 to 2006. *Pediatrics*. 2009; 124 (1): 1-8.
15. Du ZD, Zhao D, Du J et al. Epidemiologic study on Kawasaki disease in Beijing from 2000 through 2004. *Pediatr Infect Dis J*. 2007; 26 (5): 449-51.
16. Harnden A, Alves B, Sheikh A. Rising incidence of Kawasaki disease in England: analysis of hospital admission data. *BMJ*. 2002; 324 :1424-5.
17. Yanawa H, Nakamura Y, Yashiro M, Oki I, Hirata S, Zhang T et al. Incidence survey of Kawasaki disease in 1997 and 1998 in Japan. *Pediatrics*. 2001; 107(3): E 33.
18. Caballero – Mora FJ, Alonso Matín B, Tamariz-Martel-Moreno A, Cano Fernández J, Sánchez Bayle M. Enfermedad de Kawasaki en 76 pacientes. Factores de riesgo o de aparición de aneurismas coronarios. *An Pediatr (Barc)* 2011; 74 (4): 232-238.
19. Chang FY, Hwang B, Chen S J et al. Characteristics of Kawasaki disease in infants younger than six months of age. *Pediatr Infect Dis J*. 2006; 25 (3) : 241-244.
20. Yeo Y, Kim T, Ha K, Jang G, Lee J, et al. Incomplete Kawasaki disease in patients younger than 1 year of age: a possible inherent risk factor. *Eur J. Pediatr*. 2009; 168(2):1576-162.
21. Zhu B H, Lv H T, Sun L, Zhang J M, et al. A meta-analysis on the effect of corticosteroid therapy in Kawasaki disease. *Eur J Pediatr*. 2012; 171 (3) :571-8.
22. 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 (4):496-9.
23. Tse S M, Silverman E D, Mc Crindle B W, Yeung RS. Early treatment with intravenous immunoglobulin in patients with Kawasaki disease. *J Pediatr*. 2002; 140(4):450-5.
24. Belay E D, Maddox R A, Holman R C, et al. Kawasaki syndrome and risk factors for coronary artery abnormalities: United States , 1994-2003. *Pediatr Infect Dis J*. 2006; 25 (3): 245-9.
25. Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, Watanabe M, Tajimi M, Oki I, et al. Case-control study of giant coronary aneurysms due to Kawasaki disease. *Pediatr Int*. 2003; 45 (4): 410-3.
26. Hirata S, Nakamura Y, Yanawa H. Incidence rate of recurrent Kawasaki disease and related risk factors: from the results of nationwide surveys of Kawasaki disease in Japan. *Acta Paediatr*. 2001; 90 (1):40-4.