

ENFERMEDAD DE KAWASAKI

R Bou

Unidad de Reumatología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona

Bou R. Enfermedad de Kawasaki.
Protoc diagn ter pediater. 2014;1:117-29

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Kawasaki (EK) es una vasculitis sistémica que afecta a vasos de tamaño pequeño y mediano¹. Es un proceso inflamatorio agudo, autolimitado, pero potencialmente grave por las complicaciones cardíacas que se pueden producir. La enfermedad fue descrita por Tomisaku Kawasaki en 1967, en 50 niños con un cuadro febril con afectación mucocutánea, adenopatías y descamación de los dedos².

EPIDEMIOLOGÍA

Aunque es más frecuente en países asiáticos, actualmente tiene una distribución universal y está presente en todas las razas y etnias. La EK es una enfermedad pediátrica: en la mayoría de las series el 85% de los pacientes es menor de cinco años. Su presentación en menores de seis meses o en edades más tardías es rara, pero hay descritos casos en adolescentes y adultos³, así como en el periodo neonatal⁴. Afecta predominantemente a niños, siendo la proporción hombre:mujer de 1,5-2,1:1 (dependiendo de la serie).

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

La etiología de la EK aún es desconocida, pero la mayoría de datos epidemiológicos y clínicos sugieren un origen infeccioso. La clínica autolimitada con fiebre, exantema y adenopatía encaja muy bien con una infección vírica. Además, el pico de incidencia en edades escolares, con solo casos anecdóticos en edades más precoces o en adultos, sugieren que los anticuerpos maternos podrían ofrecer protección, y el desarrollo de una inmunidad protectora en adultos (como resultado de infecciones asintomáticas en la mayoría de individuos). Pero muchos intentos de buscar una causa infecciosa no han encontrado su objetivo. También se ha evaluado la posibilidad de que la vasculitis de la EK fuera causada por un agente que actuara como desencadenante de una respuesta inmunitaria en las células endoteliales, más que por la acción directa de la infección sobre los vasos. Si este desencadenante es un antígeno o un superantígeno es todavía motivo de debate.

No existe un único agente infeccioso identificado, pero se han descrito asociaciones con virus Epstein-Barr, rotavirus y otros virus y bacterias.

Por otro lado, la activación del sistema inmunitario es una característica de la EK, y la concentración de citoquinas proinflamatorias y quimoquinas están siendo estudiadas en pacientes con EK, lo que probablemente llevará a una mejora del tratamiento en estos pacientes.

Además, factores genéticos también tendrían un papel en la patogenia, teniendo en cuenta que esta enfermedad es más prevalente en poblaciones de origen asiático y también en hermanos de pacientes con EK.

Por todo ello, una hipótesis razonable sería que la EK es una respuesta inmune patológica y estereotipada, ante uno o varios factores ambientales o infecciosos, en unos individuos genéticamente predisuestos⁵.

CLÍNICA

En ausencia de una prueba diagnóstica específica o de manifestaciones clínicas patognómicas, se han elaborado unos criterios diagnósticos para la EK. Por otra parte, existen también otros datos clínicos y de laboratorio que nos pueden ser útiles para afinar el diagnóstico.

El diagnóstico de la EK requiere la presencia de fiebre de cinco o más días de evolución y, al menos, cuatro de los cinco criterios clínicos (Tabla 1)⁶. Las manifestaciones clínicas se detallan a continuación:

Fiebre

La fiebre es típicamente alta (con picos hasta 40 °C o superiores), en agujas y remitente. Responde parcialmente a los antitérmicos y tien-

Tabla 1. Criterios de la enfermedad de Kawasaki

Fiebre de ≥ 5 días* y presencia de ≥ 4 de los 5 criterios principales siguientes**:
1. Cambios en extremidades:
– Fase aguda: eritema de palmas y plantas; edema de manos y pies
– Fase subaguda: descamación de dedos de manos y/o pies
2. Exantema polimorfo
3. Inyección conjuntival bilateral
4. Cambios en labios y mucosa oral: labios fisurados y eritematosos, lengua aframbuesada e hiperemia faríngea
5. Adenopatía cervical ($>1,5$ cm diámetro)
Exclusión de otras enfermedades con clínica similar.

*Los pacientes con 5 días de fiebre y <4 criterios principales pueden diagnosticarse de EK en presencia de anomalías coronarias en la ecocardiografía.

**En presencia de ≥ 4 criterios principales, se puede diagnosticar de EK al cuarto día de enfermedad o incluso antes, por médicos experimentados que hayan tratado muchas EK.

de a mantenerse por encima de los 38 °C. De todos modos, una fiebre no tan alta, si va acompañada de otras manifestaciones clínicas, no descarta la posibilidad de que se trate de una EK.

Cambios en las extremidades

Un eritema difuso de palmas y plantas o un edema o induración, a veces doloroso, del dorso de las manos y pies, suele aparecer al inicio de la enfermedad y dura entre uno y tres días. La típica descamación de los dedos, que empieza en la región periungueal y va avanzando caudalmente –y puede incluir palmas y plantas–, aparece generalmente hacia la segunda o tercera semana, por lo que nos será útil únicamente para la confirmación del diagnóstico, y no para decidir cuándo iniciar el tratamiento. Una pequeña descamación escamosa, más precoz, puede ocurrir también en la región peririneal. Aproximadamente uno o dos meses después del inicio de la fiebre, pueden verse

unos surcos transversos en las uñas (líneas de Beau).

Exantema

El exantema de la EK es polimorfo e inespecífico. La forma más común de presentación es una erupción maculopapular eritematosa, pero se han descrito eritemas urticariformes, escarlatiniformes, eritrodermia, micropustulares. Muy raramente serán bullosos o vesiculares. El exantema aparece generalmente en los primeros cinco días de fiebre; predomina en el tronco, aunque a veces, al inicio, puede estar limitado a la región perineal.

Inyección conjuntival

La inyección conjuntival comienza normalmente poco después del inicio de la fiebre y es transitoria (a veces solo se puede ver durante un día durante la fase aguda de la enfermedad). Es bilateral y afecta típicamente a la conjuntiva bulbar, respetando el limbo. Generalmente no es dolorosa y no está asociada a exudado, edema conjuntival o úlceras. Una leve iridociclitis o uveítis anterior puede llegar a verse con una lámpara de hendidura y puede servirnos para el diagnóstico, ya que raramente se observa en las enfermedades con las que tenemos que hacer el diagnóstico diferencial⁷.

Cambios en la mucosa oral

Los cambios en la mucosa oral incluyen:

- Eritema, sequedad, fisuras, descamación y sangrado de labios.
- Lengua aframbuesada, con papilas prominentes y eritematosas.

- Eritema difuso de la mucosa orofaríngea.

No son sugestivos de EK las úlceras ni el exudado faríngeo.

Adenopatía

La adenopatía cervical aparece también en la fase aguda, es generalmente unilateral y localizada en la parte anterior del triángulo cervical. Debe ser, como mínimo, $\geq 1,5$ cm de diámetro (para ser aceptada como criterio diagnóstico), aunque en una ecografía cervical suelen verse múltiples ganglios adyacentes de menor tamaño. No va acompañada de eritema de la piel adyacente, y suele ser poco dolorosa. Ocasionalmente, la adenopatía cervical de la EK puede confundirse con una adenitis bacteriana.

Otras manifestaciones clínicas

Otras manifestaciones clínicas que se presentan en la EK pero no se incluyen en los criterios diagnósticos pueden ser útiles ante un paciente con sospecha de EK.

Las manifestaciones gastrointestinales, en forma de diarrea, vómitos y dolor abdominal, aparecen aproximadamente en un tercio de los pacientes. Raramente pueden incluso presentarse en forma de abdomen agudo. La distensión de la vesícula biliar (*hidrops*) se produce hasta en un 15% de los casos, por lo que puede ser útil realizar una ecografía abdominal⁸. Se ha descrito también en algunos pacientes hepatomegalia e ictericia.

Como característica, los pacientes con EK tienen una irritabilidad muy marcada, hasta el punto de que si no está presente, se deberían

considerar otros diagnósticos. Probablemente es el reflejo de la meningitis aséptica que se encuentra en aquellos pacientes en los que se les realiza una punción lumbar. Más raramente se ha descrito parálisis facial⁹ o hipoacusia neurosensorial transitoria.

La presencia de artritis y artralgiás también se puede producir en la fase aguda o subaguda de la enfermedad; afectando tanto a articulaciones pequeñas como grandes. También está descrito el eritema e induración en la zona donde se recibió la vacuna Bacile Calmette-Guérin (BCG)¹⁰.

Las manifestaciones cardíacas, en la fase aguda, son en forma de miocarditis, pericarditis y, posteriormente, como aneurismas coronarios, con la posibilidad de infarto de miocardio y muerte súbita. Estas manifestaciones cardíacas constituyen el principal factor pronóstico en la EK.

Otras manifestaciones más raras son el edema testicular, nódulos e infiltrados pulmonares, derrame pleural y el síndrome de activación macrofágica.

EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

No existe ninguna prueba de laboratorio específica para el diagnóstico de la EK. De todas formas, algunos exámenes complementarios se pueden realizar para ayudar al diagnóstico.

Análisis de sangre

Encontraremos signos de inflamación con leucocitosis, elevación de reactantes de fase agu-

da (proteína C reactiva, velocidad de sedimentación globular [frecuentemente >100 mm la primera hora]), anemia normocítica y normocroma. En fases más avanzadas (a partir de la segunda semana de enfermedad), la trombocitosis es un hallazgo muy frecuente y puede llegar a valores >1 millón/mm³. Otras alteraciones posibles son elevación de las enzimas hepáticas, alteración del perfil lipídico (con disminución del colesterol y el HDL, y aumento de los triglicéridos)¹¹, hipoalbuminemia, hiponatremia y, más raramente, hiperbilirrubinemia.

Análisis de orina

Puede encontrarse una piuria estéril (presencia de leucocitos en el sedimento con urinocultivo negativo), lo que puede ser un factor de confusión con una infección urinaria.

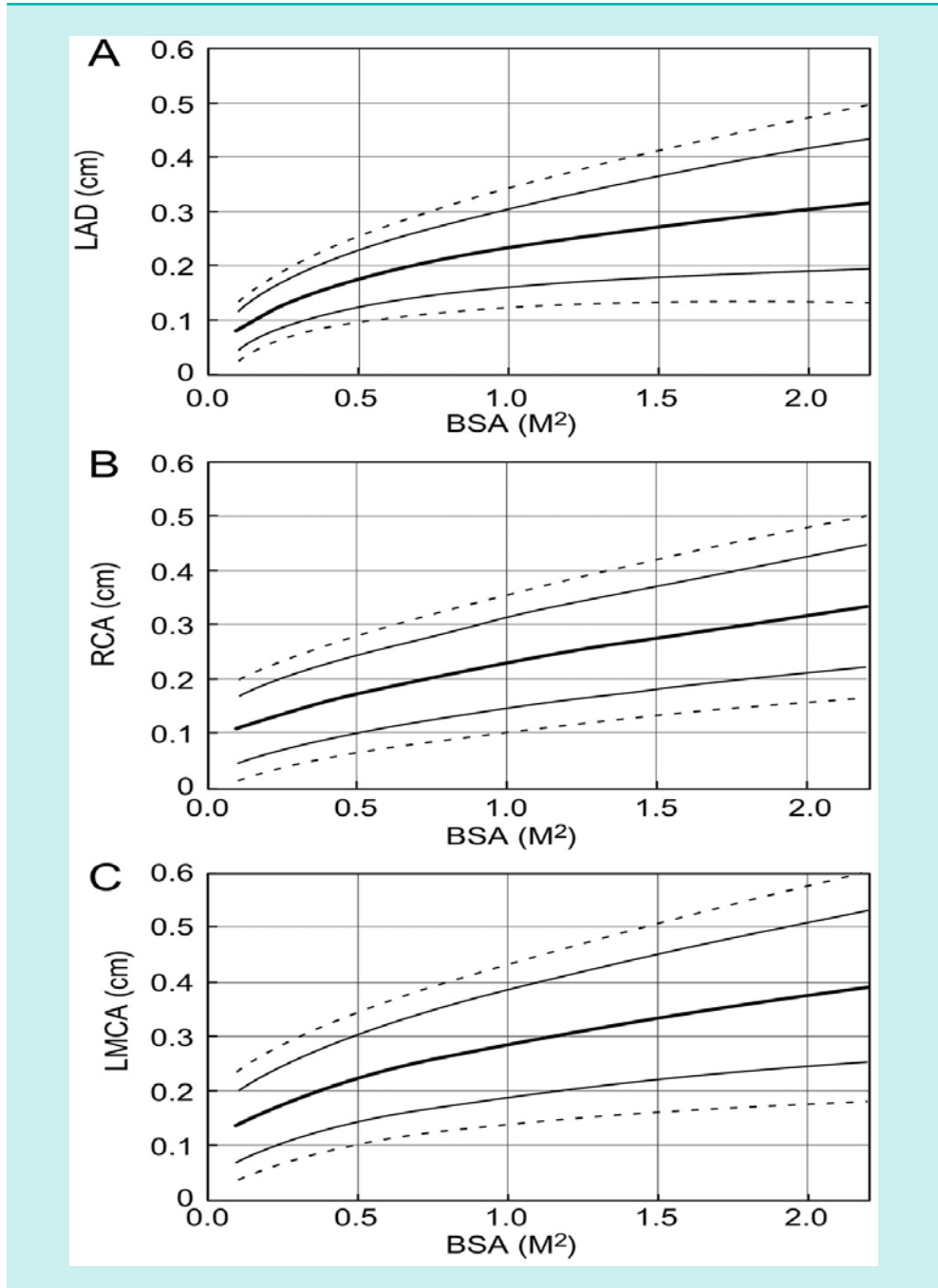
Líquido cefalorraquídeo

Puede observarse moderada pleocitosis, sin proteinorraquia y con una glucosa normal, pudiendo dar lugar a confusión con una meningitis vírica.

Ecocardiograma

Debe hacerse en el momento de sospecha de EK, y se puede encontrar desde una disminución de la fracción de eyección, derrame pericárdico, insuficiencia mitral y arterias coronarias con paredes brillantes, hasta la evidencia de aneurismas coronarios (generalmente en fases más avanzadas de la enfermedad). El grupo de estudio de la EK de la Asociación Americana de Pediatría publicó unas tablas con el diámetro de las arterias coronarias ajustado por superficie corporal⁶ (Figura 1).

Figura 1. Diámetro de las arterias coronarias ajustado por superficie corporal⁶



CURSO DE LA ENFERMEDAD

El curso de la enfermedad puede dividirse en tres fases (**Figura 2**):

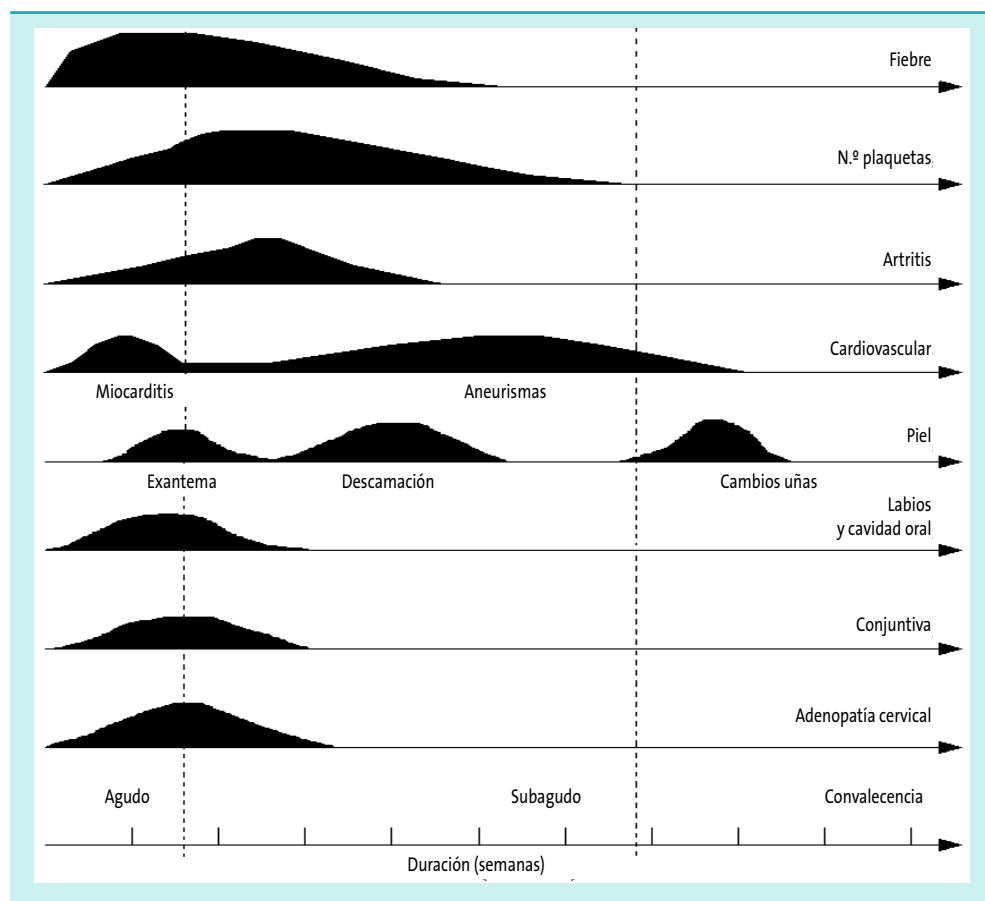
Fase aguda febril (primera-segunda semanas)

La enfermedad aparece de forma brusca, con fiebre alta e irritabilidad, y durante los siguientes días se van añadiendo las diferentes

manifestaciones clínicas: adenitis, conjuntivitis, exantema, eritema y edema de manos y pies, y cambios en la mucosa oral. Si no se trata, esta clínica se mantiene entre 12 y 15 días y después desaparece.

A nivel analítico aparece la leucocitosis y el aumento de reactantes de fase aguda, con hemoglobina normal o ligeramente disminuida y las plaquetas suelen ser normales.

Figura 2. Curso clínico de la enfermedad de Kawasaki con las principales manifestaciones y momento de aparición y desaparición



Fase subaguda (tercera-sexta semanas)

Después de la fase aguda y una vez tratado el paciente con gammaglobulina, la fiebre desaparece y el resto de manifestaciones clínicas se normalizan, apareciendo la típica descamación de manos y pies.

En la analítica aparece una trombocitosis importante y anemia, y van disminuyendo la leucocitosis y los reactantes de fase aguda. Es en esta fase en la que se forman los aneurismas coronarios.

Fase de convalecencia

La mayoría de los niños están asintomáticos en esta fase, aunque pueden aparecer las líneas de Beau en las uñas.

La analítica se normaliza y los aneurismas coronarios pueden o no desaparecer y/o presentar clínica en forma de infarto de miocardio.

KAWASAKI ATÍPICO/INCOMPLETO

Aunque se apliquen los criterios diagnósticos, tienen una baja sensibilidad y especificidad. Algunos pacientes con sospecha de EK no cumplen los criterios clínicos y, a veces, el diagnóstico se hace a partir de las lesiones de arterias coronarias que se observan en la ecocardiografía. Estos casos serían los llamados “Kawasaki incompleto” porque no cumplen todos los criterios diagnósticos.

El término “Kawasaki atípico” debería reservarse para aquellos casos en que la presentación de la enfermedad tiene una clínica atípica

(por ejemplo, con afectación renal, abdomen agudo, derrame pleural...)⁶.

El Kawasaki incompleto es más frecuente en edades tempranas, por lo que es importante hacer un diagnóstico e iniciar un tratamiento precoz, ya que estos niños tienen más riesgo de enfermedad coronaria. En estos casos, deberíamos prestar una especial atención a otros datos clínicos y analíticos que nos ayuden al diagnóstico, aunque no estén dentro de los criterios diagnósticos.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Como la EK tiene síntomas inespecíficos y comunes a otras enfermedades, se debe perseguir hacer un diagnóstico diferencial preciso, con el fin de adecuar correctamente el tratamiento y no infradiagnosticar ni sobrediagnosticar (sobre todo en aquellos casos de Kawasaki incompleto o atípico).

Las enfermedades con las que más frecuentemente es necesario hacer un diagnóstico diferencial se detallan en la **Tabla 2**.

Tabla 2. Diagnóstico diferencial de la enfermedad de Kawasaki

Infecciones	Adenovirus, sarampión, parvovirus, herpesvirus Escarlatina Mononucleosis infecciosa
Reacciones inmunitarias	Síndrome de Steven-Johnson Síndrome del shock tóxico
Enfermedades reumáticas	Artritis idiopática juvenil de inicio sistémico Poliarteritis nudosa Lupus eritematoso sistémico Fiebre reumática

TRATAMIENTO

Gammaglobulina

El tratamiento con gammaglobulina es altamente eficaz en la reducción de los síntomas clínicos y el desarrollo de aneurismas coronarios. Múltiples estudios han demostrado que la administración de gammaglobulinas en la fase aguda de la enfermedad reduce la aparición de aneurismas de un 15-25% a menos de un 5%^{12,13}. Las recomendaciones actuales son administrar gammaglobulinas antes del día diez, y si es posible, antes del día siete de enfermedad. Iniciar el tratamiento antes del día cinco de enfermedad no parece reducir el riesgo de formación de aneurismas y, en cambio, podría estar asociado a una mayor necesidad de retratamiento¹⁴. Más allá del día diez de enfermedad, se recomienda administrar gammaglobulinas solo en aquellos pacientes con persistencia de la fiebre o en los que se hayan detectado aneurismas coronarios y presenten parámetros de inflamación sistémica (aumento de reactantes de fase aguda)¹⁵.

Si después de 36 horas desde la administración de gammaglobulinas persiste o reaparece la fiebre, sin que haya datos de otro diagnóstico, se puede repetir una segunda dosis de gammaglobulinas, aunque se sabe que aumentan progresivamente las posibilidades de no responder (del 23% en la primera dosis, del 33% en la segunda y del 75% en la tercera¹⁶). La gammaglobulina es más eficaz administrada a dosis altas 2 g/kg en infusión única de 8-12 horas, que repartida en varias dosis más pequeñas¹⁷. Sin embargo, en casos de inestabilidad hemodinámica o en cuadros de hipermeabilidad vascular puede optarse por la pauta fraccionada, con la administración de 400 mg/día durante cuatro días.

El mecanismo de acción de la gammaglobulina es aún desconocido, aunque algunas teorías son: la inmunización pasiva frente a un supuesto agente causal, el efecto antiinflamatorio o la inhibición de la activación y la proliferación endotelial, y la consecuente síntesis de moléculas de adhesión, quimioquinas y citoquinas¹⁸.

Generalmente, la gammaglobulina se tolera bien, aunque puede cuasar cefalea, como efecto secundario, dentro de las siguientes 72 horas. Tras recibir gammaglobulina, debido a la presencia de anticuerpos que podrían disminuir la eficacia de vacunas de virus vivos (triple vírica, varicela), estas deberían retrasarse unos 11 meses.

Ácido acetilsalicílico

El ácido acetilsalicílico tiene un efecto antiinflamatorio (a dosis altas) y antiagregante (a dosis bajas), pero no parece influir en la prevención del desarrollo de aneurismas coronarios¹⁹.

Hasta el momento, las recomendaciones sobre el uso del ácido acetilsalicílico en la EK son administrar dosis antiinflamatorias (80-100 mg/kg/día), repartidas en 3-4 tomas, hasta 48-72 horas después de la desaparición de la fiebre, y posteriormente a dosis antiagregantes (3-5 mg/kg/día) en dosis única diaria, hasta la normalización de las plaquetas y hasta tener el control ecocardiográfico normal entre las seis y las ocho semanas. En los pacientes que han desarrollado aneurismas, el ácido acetilsalicílico debe continuarse hasta la desaparición de estos.

De todos modos, se ha cuestionado el papel de las dosis altas de ácido acetilsalicílico en la

fase aguda de la EK, y cada vez más se indica que tal vez sería suficiente con dosis más bajas²⁰. Probablemente, el beneficio del ácido acetilsalicílico a dosis altas en la fase aguda queda reducido a su efecto analgésico y anti-pirético, efectos que podrían conseguirse con fármacos más seguros, como el ibuprofeno o el naproxeno. Algunos autores indican el uso del ácido acetilsalicílico a dosis antiagregantes desde el inicio del tratamiento²¹. Durante el tratamiento antiagregante con ácido acetilsalicílico, debería evitarse el uso concomitante de ibuprofeno, ya que antagoniza la inhibición plaquetaria del ácido acetilsalicílico²².

Corticoides

Aunque los corticoides son el tratamiento de elección en muchas otras formas de vasculitis, su uso en la EK es limitado. Los corticoides se utilizaron como tratamiento inicial de la EK años antes de que se escribiera sobre la eficacia de la gammaglobulina.

Posteriormente, en un estudio de Kato *et al.*²³ se indicó que el uso de corticoides en la EK podía ser perjudicial, con el aumento del riesgo de formación de aneurismas. Y aunque su diseño se ha cuestionado metodológicamente, este estudio ha influido en que durante muchos años no se hayan considerado los corticoides como una opción terapéutica en la EK.

Más recientemente, han aparecido otros trabajos en los que el uso de corticoides añadido al tratamiento convencional reduce los días de fiebre, la estancia hospitalaria y los valores de inflamación sistémica, aunque no se han encontrado diferencias significativas en la formación de aneurismas coronarios²⁴. Esto no se ha podido corroborar en otro estudio multi-

céntrico aleatorizado, en el que el hecho de añadir los corticoides al tratamiento clásico no muestra mejoría²⁵.

Es por todo ello que el papel de los corticoides está todavía por establecer, y las recomendaciones actuales se dirigen a su uso como tratamiento de rescate en aquellos pacientes que no han respondido a dos o más dosis de gammaglobulinas.

La pauta más utilizada es la administración de corticoides en forma de pulsos de 30 mg/kg de metilprednisolona, una vez al día, durante 1-3 días.

Infliximab

El infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico contra el factor de necrosis tumoral, utilizado para el tratamiento de otras enfermedades. Se ha observado un aumento del factor de necrosis tumoral en la fase aguda y subaguda de la EK, sobre todo en aquellos pacientes que desarrollan aneurismas coronarios²⁶, y aunque todavía son escasos los casos publicados sobre el tratamiento de la EK con infliximab²⁷, cada vez más se indica como tratamiento de rescate en lugar o además de los corticoides. Las dosis utilizadas son 5 mg/kg por vía endovenosa, en infusión de 2-3 horas.

Otros tratamientos

En pacientes refractarios al tratamiento convencional de la EK, se han descrito casos de mejoría con ciclofosfamida endovenosa¹⁶.

La ulinastatina es un inhibidor de la tripsina que se ha utilizado en Japón como tratamiento coadyuvante a la gammaglobulina. Tam-

bién, la pentoxifilina, un componente de la metilxantinas que inhibe la transcripción del ARN del factor de necrosis tisular alfa, se ha utilizado en combinación con la gammaglobulina²⁸.

tensión de las lesiones coronarias. El grupo de estudio de la EK de la Asociación Americana de Cardiología⁶ ha establecido unos niveles de riesgo, con unas recomendaciones de tratamiento para cada nivel que se resumen en la **Tabla 3**.

TRATAMIENTO DE LAS SECUELAS CORONARIAS

El tratamiento de las secuelas coronarias en pacientes con EK depende de la gravedad y ex-

ESQUEMA DE TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE KAWASAKI

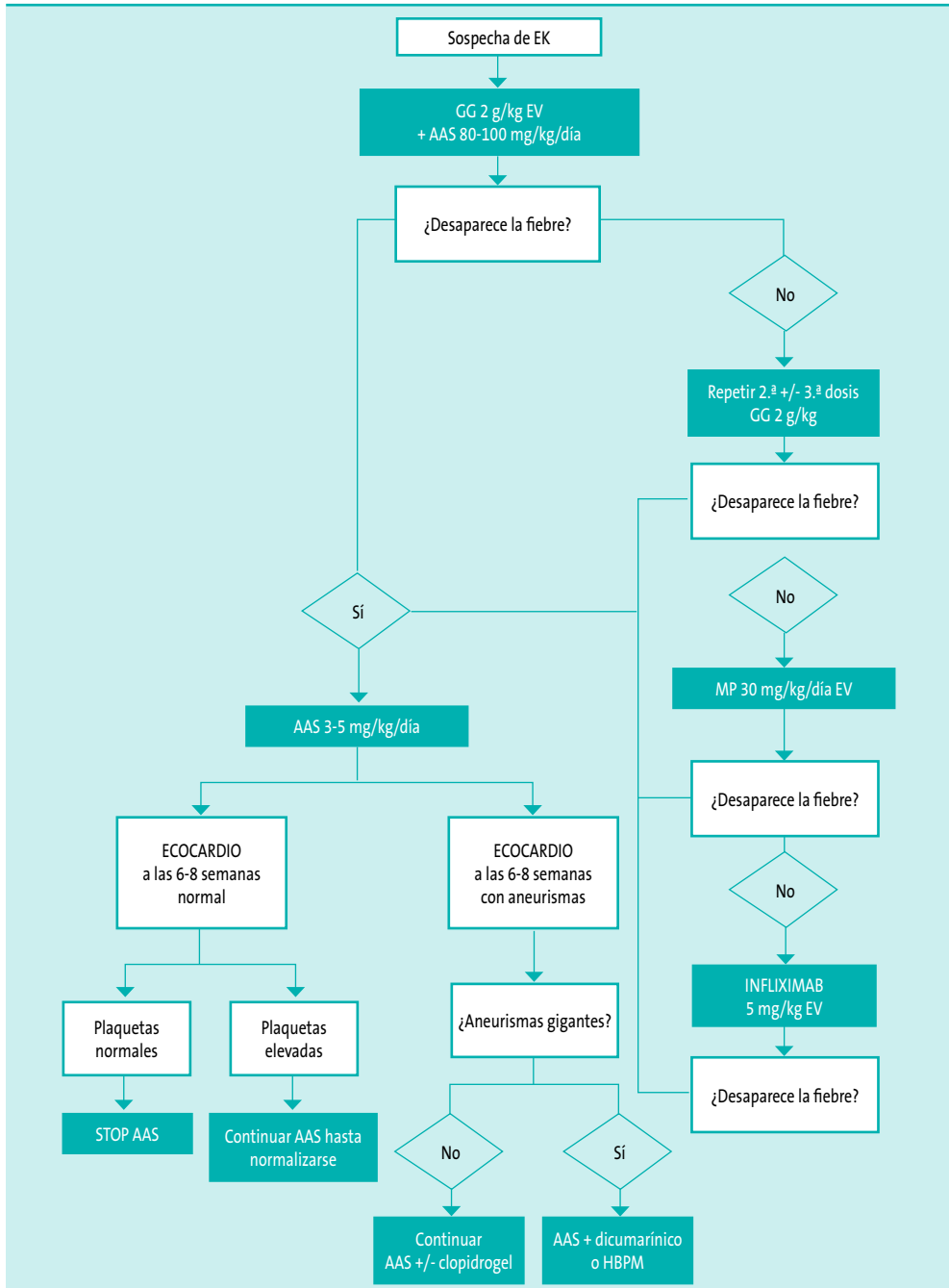
Se muestra en la **Figura 3**.

Tabla 3. Recomendaciones de tratamiento según el nivel de riesgo

Nivel de riesgo	Tratamiento	Controles y seguimiento	Actividad física
I (sin cambios coronarios)	AAS a dosis bajas hasta la semana 6-8	Control cardiológico cada 5 años	AF normal a partir de la semana 6-8
II (dilatación o ectasia coronaria transitoria, desaparece en 6-8 semanas)	AAS a dosis bajas hasta la semana 6-8	Control cardiológico cada 3-5 años	AF normal a partir de la semana 6-8
III (aneurisma único de 3-6 mm, en ≥1 arteria coronaria)	AAS a dosis bajas hasta que el aneurisma regrese. Puede asociarse a clopidrogel	Control cardiológico anual >11 años: prueba de esfuerzo cada 2 años Angiografía si signos de isquemia	<11 años: AF normal a partir de la semana 6-8 >11 años: AF adaptada según la prueba de esfuerzo Deportes de contacto no recomendados si AAS
IV (≥1 aneurisma de ≥6 mm o múltiples aneurismas en una misma arteria coronaria)	AAS dosis bajas + dicumarínico (INR 2-2,5) o HBPM	Control cardiológico cada 6 meses. Prueba de esfuerzo anual. Angiografía a los 6-12 meses o antes si clínicamente indicada	Deportes de contacto no recomendados AF adaptada a los resultados de la prueba de esfuerzo
V (obstrucción coronaria en la angiografía)	AAS dosis bajas + dicumarínico o HBPM	Control cardiológico cada 6 meses. Prueba de esfuerzo anual Angiografía recomendada para establecer opción terapéutica más correcta	Deportes de contacto no recomendados AF adaptada a los resultados de la prueba de esfuerzo

AAS: ácido acetilsalicílico; **AF:** actividad física; **HBPM:** heparina de bajo peso molecular; **INR:** International Normalised Ratio.

Figura 3. Esquema de tratamiento de la enfermedad de Kawasaki



AAS: ácido acetilsalicílico; EV: endovenoso; GG: gammaglobulina; HBPM: heparina de bajo peso molecular; MP: metilprednisolona.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ozen S, Ruperto N, Dillon M, Bagga A, Barron K, Davin JC, *et al.* EULAR/PReS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:936-41.
2. Kawasaki T. Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children. *Arerugi.* 1967;16:178-222.
3. Sève P, Stankovic K, Smail A, Durand D, Marchand G, Broussolle C. Adult Kawasaki disease: report of two cases and literature review. *Semin Arthritis Rheum.* 2005;34:785-92.
4. Bhatt M, Anil S, Sivakumar K, Kumar K. Neonatal Kawasaki disease. *Indian J Pediatr.* 2004;71:353-4.
5. Saundel PR. Kawasaki disease. En: Cassidy J, Petty R, Laxer R, Lindsley C. *Textbook of Pediatric Rheumatology.* Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005, p. 521-38.
6. Newburger J, Takahashi M, Gerber M, 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.
7. Smith L, Newburger J, Burns J. Kawasaki syndrome and the eye. *Pediatr Infect Dis J.* 1989;8:116-8.
8. Suddleson E, Reid B, Woolley M, Takahashi M. Hydrops of the gallbladder associated with Kawasaki syndrome. *J Pediatr Surg.* 1987;22:956-9.
9. Amano S, Hazama F. Neutral involvement in Kawasaki disease. *Acta Pathol Jpn.* 1980;30:365-73.
10. García Pavón S, Staines Boone T, Hernández Bautista V, Yamazaki Nakashimada M. Reactivation of the scar of BCG vaccination in Kawasaki's disease: clinical case and literature review. *Rev Alerg Mex.* 2006;53:76-8.
11. Chiang A, Hwang B, Shaw GC, Lee BC, Lu JH, Meng CC, *et al.* Changes in plasma levels of lipids and lipoprotein composition in patients with Kawasaki disease. *Clin Chim Acta.* 1997; 260:15-26.
12. Nagashima M, Matsushima M, Matsuoka H, Ogawa A, Okumura N. High-dose gammaglobulin therapy for Kawasaki disease. *J Pediatr.* 1987;110:710-2.
13. Durongpisitkul K, Gururaj V, Park J, Martin C. The prevention of coronary artery aneurysm in Kawasaki disease: a meta-analysis on the efficacy of aspirin and immunoglobulin treatment. *Pediatrics.* 1995;96:1057-61.
14. 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;144:496-9.
15. Marasini M, Pongiglione G, Gazzolo D, Campelli A, Ribaldone D, Caponnetto S. Late intravenous gamma globulin treatment in infants and children with Kawasaki disease and coronary artery abnormalities. *Am J Cardiol.* 1991;68:796-7.
16. Wallace C, French J, Kahn S, Sherry D. Initial intravenous gammaglobulin treatment failure in Kawasaki disease. *Pediatrics.* 2000;105:E78.
17. Newburger J, Takahashi M, Beiser A, Burns JC, Bastian J, Chung KJ, *et al.* A single intravenous

- infusion of gamma globulin as compared with four infusions in the treatment of acute Kawasaki syndrome. *N Engl J Med.* 1991;324:1633-9.
18. Xu C, Poirier B, Duong Van Huyen J, Lucchiari N, Michel O, Chevalier J, *et al.* Modulation of endothelial cell function by normal polyspecific human intravenous immunoglobulins: a possible mechanism of action in vascular diseases. *Am J Pathol.* 1998;153:1257-66.
 19. Terai M, Shulman S. Prevalence of coronary artery abnormalities in Kawasaki disease is highly dependent on gamma globulin dose but independent of salicylate dose. *J Pediatr.* 1997;131:888-93.
 20. Lang B, Duffy C. Controversies in the management of Kawasaki disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2002;16:427-42.
 21. Hsieh K, Weng K, Lin C, Huang T, Lee C, Huang S. Treatment of acute Kawasaki disease: aspirin's role in the febrile stage revisited. *Pediatrics.* 2004;114:e689-93.
 22. Catella-Lawson F, Reilly M, Kapoor S, Cucchiara AJ, DeMarco S, Tournier B, *et al.* Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med.* 2001;345:1809-17.
 23. Kato H, Koike S, Yokoyama T. Kawasaki disease: effect of treatment on coronary artery involvement. *Pediatrics.* 1979;63:175-9.
 24. Sundel R, Baker A, Fulton D, Newburger J. Corticosteroids in the initial treatment of Kawasaki disease: report of a randomized trial. *J Pediatr.* 2003;142:611-6.
 25. 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;356:663-75.
 26. Weiss J, Eberhard B, Chowdhury D, Gottlieb B. Infliximab as a novel therapy for refractory Kawasaki disease. *J Rheumatol.* 2004;31:808-10.
 27. Burns J, Best B, Mejias A, Mahony L, Fixler DE, Jafri HS, *et al.* Infliximab treatment of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. *J Pediatr.* 2008;153:833-8.
 28. Furukawa S, Matsubara T, Umezawa Y, Motohashi T, Ino T, Yabuta K. Pentoxifylline and intravenous gamma globulin combination therapy for acute Kawasaki disease. *Eur J Pediatr.* 1994;153:663-7.