



Sociedad Española
de Reumatología -
Colegio Mexicano
de Reumatología

Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



Original

¿La enfermedad de Kawasaki ha perdido su afectación articular?



Eva Pilar Álvarez*, Francis Rey, Sara Carolina Peña, Aranzazu Rubio, Cristina Calvo y Paz Collado

Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 30 de noviembre de 2015

Aceptado el 15 de abril de 2016

On-line el 2 de junio de 2016

Palabras clave:

Enfermedad de Kawasaki
Afectación articular
Aneurismas
Inmunoglobulinas

RESUMEN

Objetivo: La enfermedad de Kawasaki (EK) es una vasculitis sistémica aguda de arterias de tamaño medio, especialmente las coronarias. Su diagnóstico clásico se basa en la presencia de fiebre prolongada y diversas manifestaciones clínicas. En la era preinmunoglobulinas, la artritis aguda constituía un hallazgo común. Nuestro objetivo es definir la prevalencia de la artritis al diagnóstico, su respuesta a inmunoglobulinas intravenosas y su relación con eventos cardíacos.

Material y métodos: Estudio retrospectivo de 42 pacientes con EK desde enero de 1988 a noviembre de 2013. Las variables demográficas, clínicas, laboratorio y tratamiento fueron revisadas.

Resultados: Se encontró predominio de varones (57,1%), fiebre (100%), exantema (92,9%), conjuntivitis (78,6%), afectación oral (76,2%), adenopatía cervical (71,4%), edema (52,4%) y descamación (46,3%). Ocho pacientes presentaron clínica cardiológica y ecocardiograma con alteraciones coronarias. Siete pacientes (16%) presentaron afectación articular aguda. El 57% fue oligoarticular con predominio de tobillos, 29% monoarticular de cadera y 14% poliarticular. El 100% aumentó los reactantes de fase aguda, con neutrofilia (57%) e hipoalbuminemia (71,5%). Todos respondieron a inmunoglobulinas intravenosas, sin afectación cardíaca ni secuelas posteriores. Hubo dieciséis EK incompletos: nueve varones, con fiebre (100%), exantema (75%), conjuntivitis (56%), adenopatía cervical (50%), alteración de mucosa oral (44%) y edemas (25%). Cuatro tuvieron afectación cardíaca (un aneurisma; tres ectasias).

Conclusiones: La artritis aguda fue poco frecuente (16%) y sin secuelas posteriores. El tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas y ácido acetilsalicílico posiblemente previene su desarrollo, disminuyendo el seguimiento por Reumatología. La afectación cardíaca, principalmente en EK incompleta, sigue marcando su pronóstico, sin hallar empeoramiento cardíaco en pacientes con artritis.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. y

Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

Has joint involvement lessened in Kawasaki disease?

ABSTRACT

Objective: Kawasaki disease (KD) is an acute systemic vasculitis affecting medium-sized arteries, particularly the coronary arteries. Classic diagnosis is based in prolonged fever and different clinical features, including acute arthritis. Our objective is to determine the prevalence of arthritis at the moment of the diagnosis, the response to intravenous immunoglobulin infusion and the relation with cardiac findings.

Material and Methods: Retrospective study through review of medical records of 42 patients with KD from 1988 to 2013. Demographic, clinical, laboratory variables and treatment were reviewed.

Results: Male sex was predominant (57%). Fever (100%), exanthema (92,9%), conjunctivitis (78,6%), oropharyngeal changes (76,2%), cervical lymphadenopathy (71,4%), edema (52,4%) and peripheral desquamation (46,3%) were reported. Eight patients presented ecocardiography alterations (ectasia and aneurism). Acute articular involvement was reported in 7 (16%) patients, including oligoarticular (57%), monoarticular (29%) and polyarticular (14%) patterns. All patients had elevation of acute phase reactants with neutrophilia (57%) and hypoalbuminemia (71,5%), but showed a good therapeutic response to intravenous immunoglobulin, without sequelae. Sixteen patients had incomplete KD nine males, with 100% of fever exanthema (75%), conjunctivitis (56%) and 50% of cervical lymphadenopathy. Whereas oropharyngeal changes and edemas was described in 44% and 25% of them. Four patients with incomplete KD had coronary artery abnormalities.

Keywords:

Kawasaki disease
Articular involvement
Aneurysm
Inmunoglobulins

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: evalvareza@hotmail.com (E.P. Álvarez), paxcollado@yahoo.es (P. Collado).

Conclusions: Acute arthritis was an uncommon finding (16%) and resulted in no sequelae. Maybe the treatment with intravenous immunoglobulin and aspirin prevents the development of articular abnormalities and then leading to a decrease in its follow-up requirement by reumatologist. The cardiovascular sequelae, mainly incomplete KD, remains determining its prognosis. The presence of articular involvement seems not to have influence over cardiac involvement.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. All rights reserved.

Introducción

La enfermedad de Kawasaki (EK) es una vasculitis sistémica de mediano calibre, que afecta principalmente a varones menores de 5 años¹. Su mayor prevalencia se encuentra en Japón y Corea, especialmente en los meses de invierno y otoño. Presenta predilección por las arterias coronarias, y de ahí deriva su principal complicación, responsable de su mortalidad y de una mayor y acelerada aterosclerosis en estos niños², siendo a día de hoy, la principal causa de enfermedad cardíaca adquirida en la edad pediátrica en países desarrollados. Su etiología permanece aún incierta. Se sugiere una respuesta inmune inapropiada a agentes externos o infecciosos (toxinas de estafilococo y estreptococo) que actuarían como superantígenos desencadenantes en individuos genéticamente susceptibles y donde las células plasmáticas IgA jugarían un papel importante^{3–5}. El diagnóstico de la EK se basa principalmente en unos criterios clínicos, donde la fiebre es imprescindible, además de precisar de 4 de las siguientes características: 1) cambios en extremidades (eritema y edema en palmas y plantas, descamación de los dedos) 2) exantema polimorfo 3) inyección conjuntival bulbar bilateral sin exudado 4) cambios en labios y cavidad oral (eritema en labios o mucosa, labios agrietados, lengua aframbuesada) 5) linfadenopatía cervical unilateral mayor de 1,5 cm de diámetro³. Sin embargo, con objeto de diagnosticar y tratar precozmente la EK, se define como EK incompleta, los casos que cumplen menos de 4 criterios, pero presentan alteraciones típicas en arterias coronarias (medidas por ecocardiograma o arteriografía)⁶.

Aunque la afectación cardíaca es el factor pronóstico más importante, la artritis ha sido considerada como una manifestación común dentro de la EK, habiendo sido descrita hasta en un 31% en diversas publicaciones de la era preinmunoglobulinas⁷. Además, se ha demostrado en la literatura la estrecha relación entre la artritis aguda precoz y la mala evolución a nivel cardíaco, desarrollando aneurismas coronarios un 39% de estos pacientes con artritis⁶, frente al 19% de la media. La llegada de las inmunoglobulinas intravenosas (IGIV) supuso un avance en el control de la enfermedad, reduciendo la fiebre, así como los procesos inflamatorios sistémicos, y por tanto la frecuencia de alteraciones en arterias coronarias. El pronóstico marcado por la clínica cardiológica ha conducido a la publicación⁷ de numerosos estudios enfocados en la evolución de dicha afectación, siendo pocos los artículos dedicados a la afectación articular. El objetivo de este estudio fue definir la prevalencia de la artritis en la EK al momento del diagnóstico, su respuesta a las IGIV, así como su relación con eventos cardíacos.

Material y métodos

Estudio retrospectivo y descriptivo de niños con EK hospitalizados en el Hospital Universitario Severo Ochoa de Madrid, España, entre enero de 1988 y noviembre del 2013. El trabajo fue aprobado por el comité ético del hospital.

Se revisaron las historias clínicas de todos los pacientes pediátricos que incluían el código diagnóstico de «EK» o «síndrome mucocutáneo ganglionar» proporcionado por el sistema informático del servicio de archivo del hospital. En nuestro hospital, los

niños con sospecha de EK son valorados e ingresados por el Servicio de Pediatría. La atención por parte de Reumatología acontece durante el ingreso a petición de los pediatras. Los niños incluidos en este estudio fueron valorados de EK de acuerdo a los criterios propuestos por la American Academy Of Pediatrics American Heart Association³.

Se recogieron las manifestaciones clínicas, en particular los criterios de clasificación diagnóstica, las variables demográficas (edad, sexo, raza), la estación del año de presentación, los antecedentes de infecciones y las variables analíticas al diagnóstico (proteína C reactiva [PCR], velocidad de sedimentación globular [VSG], bioquímica, albúmina, hemoglobina, plaquetas, leucocitos y urianálisis). En las variables analíticas recogidas se definió como valor anómalo todo aquel que estuviera fuera de los límites de normalidad marcados por el Servicio de Laboratorio Central de nuestro centro. Para los reactantes de fase aguda, se consideró la PCR >10 mg/l y la VSG > 20 mm/h.

La afectación cardíaca se basó en la presencia de alteraciones en el electrocardiograma y/o ecocardiograma. El aneurisma coronario se definió cuando el diámetro máximo de la arteria coronaria era mayor de 3 mm en pacientes menores de 5 años, y mayor de 4 mm en mayores o igual de 5 años⁸. Además, se clasificaron según el tamaño en pequeño (menos de 5 mm), mediano (5–8 mm) o grande (mayores de 8 mm). En ausencia de aneurismas, se consideró como ectasia o dilatación coronaria, la presencia de una arteria coronaria con un diámetro mayor del normal.

La afectación articular se basó principalmente en las manifestaciones clínicas, y en los hallazgos derivados del estudio por ecografía musculoesquelética (desde el año 2004). La afectación articular se clasificó en oligoarticular si el número de articulaciones afectas eran ≤ 4 , y poliarticular con ≥ 5 articulaciones afectas. Además, se incluyó para estudio la presencia de cualquier manifestación clínica crónica (secuelas) de naturaleza cardíaca o articular.

La existencia de un manejo terapéutico protocolizado para EK recogido en el Servicio de Pediatría de nuestro hospital, permitió que todos ellos recibieran el mismo tratamiento en los primeros 7–10 días del diagnóstico. En la fase aguda, según el protocolo, el paciente permanece en reposo, se prescribe ácido acetilsalicílico (AAS) junto con IGIV al ingreso. Inicialmente la dosis del AAS es antiinflamatoria (80–100 mg/kg/día), hasta 48 h posteriores a la desaparición de la fiebre y clínica, en que se reduce a dosis antiagregante en toma única (3–5 mg/kg/día)⁹. Se administra IGIV a dosis de 2 g/kg, en dosis única, lentamente (duración de la infusión 10 h), desapareciendo habitualmente la fiebre al terminar la infusión. Si tras 36 h postinfusión mejora clínica y analíticamente, pero la fiebre reaparece, se repite una segunda dosis de IGIV.

Los casos resistentes a IGIV pueden ser $\geq 10\%$, y vienen definidos por persistencia de fiebre y reactantes de fase aguda y/o signos clínicos ≥ 36 h después de la IGIV. En estos pacientes se ha descrito además un incremento del riesgo de aneurismas en las arterias coronarias¹⁰. Como segunda línea de tratamiento, se ha indicado entonces la combinación de corticoides intravenosos (pulsos de metilprednisolona, 30 mg/kg, durante 1–3 días)^{9,10} con una nueva dosis de IGIV. Pese a su buena respuesta clínica, algunos estudios concluyen que los corticoides no consiguen disminuir la inciden-

cia de las complicaciones coronarias⁹. Si persiste la resistencia al tratamiento, se podrían usar como tercera línea de tratamiento, fármacos como: infliximab, abciximab, etanercept, ciclofosfamida o metotrexate, que han obtenido buenos resultados en varios estudios publicados^{9,10}.

Para este estudio se especificó la respuesta al tratamiento administrado. El seguimiento pediátrico del paciente dependió principalmente de la presencia de afectación cardíaca³. Por otro lado, se siguió la evolución articular de los niños a 1, 2 y 4 semanas.

Resultados

Se identificó un total de 42 pacientes con el diagnóstico de EK, con predominio de varones (24 niños y 18 niñas). La edad al diagnóstico estaba comprendida entre los 3 meses y los 16 años, con una media y desviación estándar de 4,3 (\pm 1,4) años. La información recogida en la historia clínica al diagnóstico permitió clasificar los pacientes en EK completa e incompleta según el cumplimiento de los criterios de clasificación. El 62% (26 pacientes) de la población de estudio fue clasificada como EK completa, frente al 38% de EK incompleta (16 pacientes).

La raza caucásica (19 pacientes) fue la predominante, frente al 20% restante de latinoamericanos. Se observó una mayor prevalencia en los meses de invierno y otoño. En la mayoría de ellos (66,6%) no se describió antecedentes infecciosos conocidos.

El 100% de los niños presentó fiebre al inicio. Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron el exantema (92,9%), la conjuntivitis (78,6%), la afectación de mucosa oral (76,2%) y la adenopatía unilateral (71,4%), y las menos frecuentes el edema (52,4%) y la descamación posterior (46,3%). La analítica al diagnóstico mostró reactantes de fase aguda elevados; un 92,9% presentó aumento de PCR ($88,1 \pm 58$; [38-125]) en mg/l y el 78,6% aumento de VSG (69 ± 30 ; [47,7- 92]) en mm/h. La mayoría de los niños presentaron leucocitos normales (83,3%), frente a un 14,3% con leucocitosis y 2,4% con leucopenia. Otro parámetro marcador de actividad como la hipoalbuminemia se objetivó en el 42,9% de los pacientes al diagnóstico, mientras que la alteración de sedimento urinario fue descrita en el 14,3%.

El 100% de los pacientes siguieron el protocolo terapéutico inicial al diagnóstico con AAS e IGIV, ya que no se detectaron parámetros clínicos que indicaran resistencia a IGIV. La principal complicación objetivada fue la afectación cardíaca en 8 pacientes (19%), mostrando el estudio ecocardiográfico ectasias y aneurismas en coronarias en 6 y 2 pacientes, respectivamente. Aunque de los 42 pacientes, finalmente el 92,9%, no presentaron complicaciones ni secuelas a largo plazo.

Tabla 1
Características clínicas y analíticas al diagnóstico de los niños con EK

| | Población del estudio (n = 42) | Sin clínica articular (n = 35) | Con clínica articular (n = 7) |
|------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|
| Mujeres, n (%) | 18 (43%) | 13 (37,5%) | 5 (71,5%) |
| Fiebre, n (%) | 42 (100%) | 35 (100%) | 7 (100%) |
| Exantema, n (%) | 39 (92,9%) | 34 (97,1%) | 5 (71,5%) |
| Conjuntivitis, n (%) | 33 (78,6%) | 26 (74,3%) | 7 (100%) |
| Afectación oral, n (%) | 32 (76,2%) | 28 (80%) | 4 (57,1%) |
| Adenopatía, n (%) | 30 (71,4%) | 25 (71,4%) | 5 (71,5%) |
| Edema, n (%) | 22 (52,4%) | 16 (45,7%) | 6 (85,7%) |
| Descamación, n (%) | 19 (46,3%) | 16 (45,7%) | 3 (43%) |
| PCR elevada, n (%) | 39 (92,9%) | 32 (91,4%) | 7 (100%) |
| VSG elevada, n (%) | 33 (78,6%) | 26 (74,3%) | 7 (100%) |
| Hipoalbuminemia, n (%) | 18 (42,9%) | 13 (45,5%) | 5 (71,5%) |
| Anemia, n (%) | 20 (47,6%) | 17 (48,6%) | 3 (42,8%) |
| Trombocitopenia, n (%) | 1 (2,4%) | 0 (0%) | 1 (14,3%) |
| Leucopenia, n (%) | 1 (2,4%) | 1 (2,85%) | 0 (0%) |
| Leucocitosis, n (%) | 5 (12%) | 4 (11,4%) | 1 (14,3%) |
| Neutrofilia, n (%) | 4 (9,5%) | 0 (0%) | 4 (57%) |

n: número de pacientes; %: porcentaje de pacientes.



Figura 1. A) Artritis de interfalángica proximal (IFP) de pie derecho. B) Exploración ecográfica complementaria de dicha IFP de pie derecho.

Artritis en pacientes con enfermedad de Kawasaki

Únicamente en 7 de los 42 niños se recogió la presencia de clínica articular (16%). La forma oligoarticular fue la predominante (57%) afectando a miembros inferiores, rodillas y especialmente tobillos. La segunda en frecuencia fue la afectación monoarticular de cadera (29%) y el estudio ecográfico recogido en la historia mostró la presencia de distensión de la cápsula articular por derrame sin hipertrofia sinovial ni señal doppler asociada. Por último, solo un paciente presentó afectación poliarticular (14%), especialmente en tobillos, rodillas, manos e IFP del pie (fig. 1). La ecografía de grandes articulaciones demostró distensión capsular provocada por derrame sin hipertrofia sinovial ni señal doppler y acompañado de intensa afectación periarticular.

Hubo predominio del sexo femenino, como queda recogido en la tabla 1. De los 7 pacientes, 5 pacientes (61%) correspondieron a EK completa y dos a EK incompleta. La conjuntivitis destacó entre las manifestaciones extraarticulares asociadas a la clínica articular (tabla 1). Los datos analíticos recogidos en estos pacientes muestran

Tabla 2
Afectación cardiaca en EK completa, incompleta y en pacientes con artritis

| | EK completa | EK incompleta | EK con artritis |
|---------------------|--------------------|-------------------|------------------|
| Afectación cardiaca | 4 pacientes (9,5%) | 4 pacientes (25%) | 0 pacientes (0%) |
| aneurismas | 1 (2,4%) | 1 (6,25%) | 0% |
| ectasias | 3 (7%) | 3 (18,75%) | 0% |

EK: enfermedad de Kawasaki.

elevación de la VSG e hipoalbuminemia en una proporción alta de pacientes (tabla 1).

Respecto al tratamiento, se recogió la utilización de ibuprofeno a su llegada a la urgencia, previo al diagnóstico, con una mala respuesta articular. La prescripción del tratamiento con una sola dosis de IGIV condujo a la desaparición de la clínica articular en el 100% de los casos, permaneciendo asintomáticos a los 2 meses y sin secuelas. Cabe resaltar además, que ningún paciente con afectación articular presentó ningún tipo de complicación cardiaca asociada.

Enfermedad de Kawasaki incompleta

Se identificaron 16 Kawasaki incompletos (38%) en el presente estudio. Se objetivó nuevamente un predominio en varones (9 pacientes, 56%), y raza caucásica (10 pacientes; 63%). El 100% presentó fiebre, y dentro de las manifestaciones más frecuentes encontramos el exantema (75%), la conjuntivitis (56%) y la adenopatía (50%). La afectación de la mucosa oral (44%) y los edemas (25%) fueron los síntomas menos frecuentes. En cuanto al laboratorio, se objetivó aumento de reactivos de fase aguda (PCR 94%, VSG 75%), con predominio nuevamente de PCR. No se observaron alteraciones del sedimento urinario, ni apenas leucocitosis (6%). Como hallazgo, presentaron mayor predominio de trombocitopenia (11%) y anemia (56%).

En los EK incompletos se observó mayor afectación cardiaca (25%) que en los EK completos. De los 8 pacientes que desarrollaron cardiopatía, el 50% fueron identificados como EK incompletos, con predominio de ectasia (3 pacientes) frente a los aneurismas (un paciente) (tabla 2).

Discusión

La EK es una vasculitis sistémica que afecta principalmente a niños menores de 5 años. Nuestro estudio confirma la variación estacional de la EK con predominio de los meses invernales entre los países europeos¹¹. El diagnóstico clásico se basa en la presencia de fiebre prolongada y diversas manifestaciones clínicas, entre las que se incluye la artritis aguda. La presencia de 4 manifestaciones clínicas acompañando a la fiebre en aproximadamente el 75% de los niños de nuestro estudio permitió el diagnóstico de EK completa⁴. La prevalencia de la artritis en la fase aguda de EK en nuestro estudio fue del 16%, menor que lo reportado en publicaciones previas, que alcanzaba un 31%¹², pero mayor que el descrito por Gong et al. (7,5%)⁷.

La EK es más común entre varones, nuestro estudio pone de manifiesto el predominio de estos, pero se invierte entre los EK con afectación articular, predominando las mujeres (5 pacientes; 71,5%) y con una edad media ligeramente superior a lo reflejado en publicaciones anteriores⁷. No hay estudios previos que confirmen este hallazgo pero podría tener su interés si consideramos el conocido predominio del sexo femenino en las enfermedades inflamatorias articulares. La forma de presentación oligoarticular con predominio en miembros inferiores resultó ser la manifestación articular más común en la EK como así se evidenció en nuestro estudio y en otros⁷. Sin embargo, Gong registró la forma poliarticular con artritis precoz aguda y de unos 20 días de duración, y la forma oligoarticular más subaguda y de unos 15 días de duración. La rápida resolución

de la artritis en el 100% de los casos observada tras el tratamiento con IGIV, parece presuponer un cambio en la evolución de la artritis en la EK, siendo de carácter benigno actualmente. Además, a diferencia de la información recogida en publicaciones previamente mencionadas ningún niño precisó corticosteroides añadidos⁷. No hemos encontrado estudios que apoyen la conjuntivitis como un hallazgo clínico asociado a la artritis en la EK, tanto completa como incompleta.

En nuestra población de estudio se evidencia la ausencia de parámetros considerados como factores predictivos de resistencia a IGIV/riesgo coronario en la EK (leucocitosis >30.000/mm³, trombocitopenia <300.000/l y PCR > 100 mm/1.^a hora, así como la edad < 6 meses), con excepción de la hipoalbuminemia que se objetivó en un elevado porcentaje de niños con afectación articular¹³. La respuesta terapéutica del estudio (81% sin secuelas) es comparable a la recogida en la literatura^{4,13}.

No cabe duda que la afectación cardiaca sigue marcando el pronóstico de esta enfermedad, particularmente en el EK incompleto¹⁴. Nuestro estudio mostró que, aunque el porcentaje de pacientes con EK incompleto fue bajo, la afectación cardiaca se presentó principalmente entre estos niños. El estudio no demostró la presencia de afectación cardiaca en ninguno de los pacientes con clínica articular, pudiendo deberse a un rápido diagnóstico y, en consecuencia, a instauración precoz del tratamiento con IGIV. Dato que no puede ser confirmado con el presente estudio ya que es un trabajo puramente descriptivo. Una limitación de este estudio es el pequeño número de pacientes con artritis, no pudiendo establecer aún hipótesis con suficiente base científica que indique que una mejoría de la artritis esté en asociación con una mejoría cardiaca.

Se han propuesto diferentes mecanismos de acción de las IGIV en la EK^{9,10}: como modulación de las células endoteliales, inhibición de las células de adhesión y anticuerpos endoteliales, reducción de citoquinas, modulación de macrófagos y monocitos, reducción del óxido nítrico producido por los neutrófilos y regulación de linfocitos T y B. Aunque su mecanismo de acción no está completamente aclarado a día de hoy, la respuesta al tratamiento precoz con AAS más IGIV para reducir complicaciones coronarias sí ha sido demostrado por diferentes autores^{3,4,13}. Además existe un claro efecto dosis respuesta, que no varía con diferentes preparados comerciales de las IGIV¹⁰. Esta acción antiinflamatoria en las IGIV estaría apoyada por estudios que recogen actividad inflamatoria localizada en la EK (detección de cambios inflamatorios en el epitelio bronquial o en el líquido sinovial ante determinados antígenos)^{12,15}.

Al igual que en la afectación cardiaca, podríamos pensar que las IGIV podrían prevenir, o al menos disminuir, el desarrollo de artritis en la EK, y por tanto precisar un seguimiento menor por parte de nuestra especialidad.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Nadel S, Levin M. Kawasaki Disease. *Curr Opin Pediatr.* 1993;5:29–34.
2. Mc Crindle B, McIntyre S, Kim C, Lin T, Adeli K. Are patients after Kawasaki Disease at increased risk for accelerated atherosclerosis? *J Pediatr.* 2007;151:244–8.
3. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, Burns JC, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, council on cardiovascular disease in the young, American Heart Association. *Pediatrics.* 2004;114:1708–33.
4. Alexoudi I, Kanakis M, Kapsimali V, Vaiopoulos G. Kawasaki disease: Current aspects on aetiopathogenesis and therapeutic management. *Autoimmunity Reviews.* 2011;10:544–7.
5. Takahashi K, Oharaseki T, Yokouchi Y. Update on etio and immunopathogenesis of Kawasaki disease. *Curr Opin Rheumatol.* 2014;26:31–6.
6. Cimaz R, Sundel R. Atypical and incomplete Kawasaki disease. *Best practice research clinical rheumatology.* 2009;23:689–97.
7. Gong GWK, McCrindle BW, Ching JC, Yeung RSM. Arthritis presenting during the acute phase of Kawasaki disease. *J. Pediatr.* 2006;148:800–5.
8. Report of the Subcommittee on Standardization of Diagnostic Criteria and reporting of coronary artery lesions in Kawasaki disease. Tokyo, Japan: Research Committee on Kawasaki Disease, Ministry of Health and Welfare; 1984.
9. Greco A, de Virgilio A, Rizzo MI, Trombolini M, Gallo A, Fusconi M, et al. Kawasaki disease: An evolving paradigm. *Autoimmunity Reviews.* 2015;14:703–9.
10. Galeotti C, Bayry J, Kone-Paut I, Kaveri SV. Kawasaki disease: Aetiopathogenesis and therapeutic utility of intravenous immunoglobulin. *Autoimmunity Reviews.* 2010;9:441–8.
11. Harnden A, Alves B, Sheikh A. Rising incidence of Kawasaki disease in England: analysis of hospital admission data. *BMJ.* 2002;324:1424–5.
12. Hicks RV, Melish ME. Arthritis in Kawasaki síndrome: further characterization. *Arthritis Rheum Suppl.* 1982;25:18.
13. Eleftheriou D, Levin M, Shingadia D, Tulloh R, Klein NJ, Brogan PA. Management of Kawasaki disease. *Arch Dis Child.* 2014;99:74–83.
14. Rowley AH. Incomplete (atypical) Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J.* 2002;21:563–5.
15. Rowley AH, Baker SC, Shulman ST, Garcia FL, Guzman-Cottrill JA, Chou P, et al. Detection of antigen in bronchial epithelium and macrophages in acute Kawasaki disease by use of synthetic antibody. *J Infect Dis.* 2004;190:856–65.