

Enfermedad de Kawasaki

Judith Sánchez-Manubens

Unidad de Reumatología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Universitari Parc Taulí. Sabadell. Universidad Autònoma de Barcelona. Barcelona

Sánchez-Manubens J. Enfermedad de Kawasaki. Protoc diagn ter pediatr. 2020;2:213-224.



SOCIEDAD ESPAÑOLA DE
REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

RESUMEN

La enfermedad de Kawasaki (EK) es una vasculitis sistémica, aguda y autolimitada, con complicaciones potencialmente peligrosas, que afecta principalmente a lactantes y niños pequeños, aunque puede afectar a adolescentes y adultos. Aunque se describió por primera vez en 1967, aún se desconoce su etiología. Se cree que podría estar causada por un agente infeccioso aún por identificar, que produce enfermedad solo en individuos genéticamente predispuestos, particularmente asiáticos. Su rareza en los primeros meses de vida y en adultos sugiere un agente al que estos últimos son inmunes y del cual los lactantes muy pequeños están protegidos por anticuerpos maternos pasivos. Clínicamente se caracteriza por la aparición fiebre, conjuntivitis bilateral no purulenta, eritema labial y oral, cambios en las extremidades, exantema y adenopatías latero-cervicales. La mayor complicación es el desarrollo de aneurismas coronarios que pueden aparecer hasta en uno de cada 4 pacientes no tratados. Se ha demostrado que la inmunoglobulina intravenosa (IGIV) es efectiva para reducir los días de fiebre y el riesgo de aneurismas, si se administra de forma precoz. En aquellos casos resistentes a IGIV se pueden administrar corticoides y fármacos biológicos.

Palabras clave: enfermedad de Kawasaki; vasculitis; inmunoglobulina.

Kawasaki disease

ABSTRACT

Kawasaki disease (KD) is a systemic, acute and self-limiting vasculitis with potentially dangerous complications that mainly affects infants and young children, although it can also occur in teenagers and adults. Although it was first described

in 1967, its aetiology remains unknown. It is believed that it could be caused by an infectious agent yet to be identified that would cause disease only in genetically predisposed individuals, particularly those of Asian descent. Its rarity in the first months of life and in adults suggests an agent to which the latter are immune and from which very young infants are passively protected by maternal antibodies. Clinically, it is characterized by the development of fever, bilateral nonpurulent conjunctivitis, lip and oral erythema, changes in the extremities, rash and cervical lymphadenopathy. Coronary aneurysms constitute the most serious complication and develop in one fourth of untreated patients. Intravenous immunoglobulin (IVIG) replacement therapy has proven effective in reducing the duration of fever and the risk of aneurysms if administered early. In cases refractory to IVIG, patients can be treated with corticosteroids and biological drugs.

Key words: Kawasaki disease; vasculitis; immunoglobulin.

1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Kawasaki (EK) es una vasculitis sistémica, aguda y autolimitada, con complicaciones potencialmente peligrosas, que afecta principalmente a lactantes y niños pequeños, aunque puede afectar a adolescentes y adultos. La enfermedad fue descrita por Tomisaku Kawasaki en 1967 y se caracteriza por la aparición fiebre, conjuntivitis bilateral no purulenta, eritema labial y oral, cambios en las extremidades, exantema y adenopatías laterocervicales^{1,2}.

2. EPIDEMIOLOGÍA, ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

La EK es una vasculitis aguda autolimitada que afecta a vasos de pequeño y mediano calibre. Es la causa más común de enfermedad cardíaca adquirida en niños en países desarrollados y la segunda causa de vasculitis en la infancia, después de la púrpura de Schönlein-Henoch. Aunque el proceso inflamatorio se resuelve espontáneamente en la mayoría de los pacientes, hasta un 25% de los pacientes no tratados pre-

sentan afectación de las arterias coronarias que se reduce a menos de 5% en los niños tratados con inmunoglobulina intravenosa (IGIV) a altas dosis, por un mecanismo aún desconocido¹.

Se sospecha que un agente infeccioso puede ser el desencadenante de la enfermedad, pero aún no ha sido identificado el agente causal. La EK es más prevalente en países asiáticos, especialmente en Japón, donde la incidencia ha ido en aumento hasta situarse en 330/100 000 niños menores de 5 años³; en EE. UU. la incidencia se sitúa en torno a 25/100 000 niños menores de 5 años⁴ y en Europa entre 5,4 y 15/100 000 menores de 5 años. En España se desconoce la incidencia general pero recientemente se ha descrito una incidencia en Cataluña de 8/100 000 niños menores de 5 años⁵.

El 85% de los casos sucede en menores de 5 años, con máxima incidencia entre los 18 y 24 meses de vida. La EK es menos frecuente en menores de 3 meses o mayores de 5 años, siendo en ambos grupos mayor el riesgo de desarrollo de aneurismas de arterias coronarias.

La proporción entre varones y mujeres es de 1,5:1. Se ha observado una mayor incidencia en los meses de invierno y primavera¹.

En población japonesa se ha evidenciado una tasa de recurrencia familiar del 2,1%, con un riesgo relativo de aproximadamente 10 veces comparado con la población general; aproximadamente la mitad de los segundos casos en la misma familia se producen dentro de los 10 días de la enfermedad del primer caso. El riesgo de concordancia en gemelos idénticos es aún más elevado (hasta del 13%). También existe riesgo aumentado a sufrir EK entre los hijos de padres que sufrieron EK en la infancia⁶.

Aunque los hallazgos clínicos, de laboratorio y las características epidemiológicas de la enfermedad sugieren un origen o desencadenante infeccioso, a día de hoy no se ha podido identificar un agente etiológico infeccioso único. Tampoco se ha podido demostrar que la enfermedad se asocie a la exposición a fármacos, o que se desarrolle en respuesta a un superantígeno.

Una de las teorías actualmente más aceptadas sugiere que la enfermedad puede ser causada por un agente infeccioso que se inhalaría e infectaría células epiteliales bronquiales cilindricas de tamaño mediano. Estudios recientes, basados en el análisis de las grandes epidemias de EK en Japón, sugieren que el agente causal podría ser un agente medioambiental transportado por vientos troposféricos⁷. Paralelamente, la alta incidencia en las comunidades asiáticas y el mayor riesgo entre hermanos de los casos, sugieren que los factores genéticos del huésped son importantes en la patogénesis de la EK. Se han publicado algunos estudios de asociación de genoma completo (GWAS) en EK y se han identificado varios *loci*

biológicamente implicados en la inflamación, la respuesta inmunitaria y el estado cardiovascular⁸.

Así, una hipótesis razonablemente abierta, es que la EK está causada por un agente infeccioso aún por identificar, que produce enfermedad solo en individuos genéticamente predispuestos, particularmente asiáticos. Su rareza en los primeros meses de vida y en adultos sugiere un agente al que estos últimos son inmunes y del cual los lactantes muy pequeños están protegidos por anticuerpos maternos pasivos.

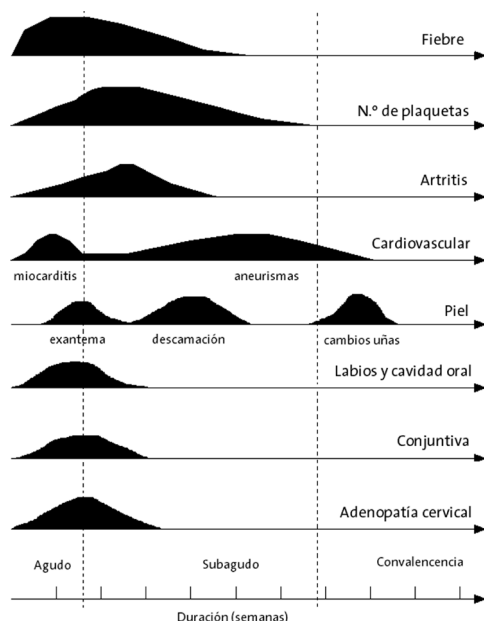
3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El curso evolutivo se divide en tres fases (**Figura 1**):

- **Periodo febril agudo**, que dura aproximadamente 10 días.
- **Periodo subagudo**, que dura entre 2 y 4 semanas.
- **Fase de convalecencia**, en que se resuelven la mayoría de los síntomas.

La EK presenta las siguientes manifestaciones:

- **Fiebre**: aparece en el periodo agudo, en el 100% de los casos, y suele ser elevada, a veces de 40 °C. No responde a los antibióticos y sí de forma parcial a los antitérmicos. El periodo febril puede durar de 5 a 25 días con un tiempo medio de 10 días.
- **Conjuntivitis**: ocurre en el 85% de los casos, y se trata de una inyección conjuntival no supurativa bilateral, frecuentemente intensa, principalmente en la conjuntiva bulbar.

Figura 1. Fases evolutivas de la EK.

En algunos casos puede asociarse a uveítis anterior transitoria y benigna.

- **Alteraciones bucales:** aparecen en el 90% de los casos, se inician en la fase aguda, y duran aproximadamente lo mismo que las lesiones oculares. Los labios pueden estar secos, agrietados, así como engrosados, con una lengua de aspecto aframbuesado. Puede haber enantema.
- **Exantema:** es polimorfo, y puede ser maculo-papuloso, escarlatiniforme o multiforme. Comienza frecuentemente en superficies extensoras de los miembros, para después extenderse por el tronco. Es característica la afectación perineal. No se aprecian vesículas, costras ni bullas, como las observadas en el síndrome de Stevens-Johnson. La erup-

ción suele desaparecer en 1 o 2 semanas, al igual que la fiebre.

• Alteraciones en las extremidades:

– **Inicial:** se trata de un eritema florido de las palmas de las manos y las plantas de los pies asociado, o no, a un edema inducido, sin fovea.

– **Fase de convalecencia:** al final de la segunda semana se produce una descamación de comienzo a nivel periungueal, característica de la enfermedad, aunque puede no presentarse. En la fase de convalecencia pueden presentarse también las líneas de Beau (líneas profundas transversas que atraviesan las uñas).

- **Linfadenopatías:** es el criterio mayor que aparece en menos ocasiones, aproximadamente en un 70%. La linfadenopatía cervical suele ser unilateral, con afectación de un único ganglio linfático, doloroso, duro y de más de 1,5 cm de diámetro, que remite a medida que cede la fiebre. Ocasionalmente puede haber adenopatías más generalizadas.
- **Afectación cardíaca:** siempre se debe pensar, buscar, y vigilar, porque es la afectación que puede otorgarle gravedad al proceso. Las manifestaciones cardíacas son muy variables: desde alteraciones inespecíficas del electrocardiograma (ECG) sin repercusión clínica, hasta soplos cardíacos, ritmo de galope, pericarditis, endocarditis, miocarditis y aneurismas coronarios. En los primeros días del proceso, puede detectarse arteritis de la coronaria. Pasado el primer mes es cuando se pueden detectar los aneurismas y las trombosis, por ecocardiografía o por técnicas

angiográficas. La mayoría de los aneurismas regresan espontáneamente en un año. La tasa de mortalidad está entre un 1 y un 2%.

- **Otras manifestaciones clínicas:** pueden aparecer otros síntomas y signos clínicos en el curso de la enfermedad, sobre todo en la fase febril aguda. Los pacientes pueden presentar irritabilidad importante que puede ser secundaria a una meningitis aséptica o resultado de una lesión vasculítica focal neurológica. También pueden presentar tos, afonía, mucosidad u otros síntomas sugestivos de un cuadro de infección vírica del tracto respiratorio. En ocasiones van acompañados de infiltrados pulmonares u otitis media. Puede aparecer dolor abdominal (similar al observado en los niños con púrpura de Schönlein-Henoch), acompañado o no de diarrea. Otros síntomas menos frecuentes son: elevación de las transaminasas, ictericia, hidrops de vesícula biliar, artralgias o artritis (un 55% de ellas oligoarticular, 45% poliarticular principalmente en rodillas, codos y grandes articulaciones). En algunos casos puede producirse un cuadro de hipertensión intracraneal con papiledema bilateral secundario. Se han descrito también casos de hipoacusia, generalmente reversible.

4. DIAGNÓSTICO

4.1. Enfermedad de Kawasaki completa

Son necesarios la presencia de fiebre durante más de 5 días junto con 4 criterios clínicos o bien la fiebre junto con 3 criterios si el paciente presenta afectación cardíaca compatible (Tablas 1 y 2)^{1,2}.

En presencia de ≥ 4 criterios principales, se puede diagnosticar de EK al cuarto día de en-

Tabla 1. Criterios diagnósticos de la enfermedad de Kawasaki

Fiebre >5 días y al menos 4 de los siguientes criterios:
• Inyección conjuntival bilateral
• Alteraciones de las mucosas labiales o faríngeas. Enantema, lengua aframbuesada y/o labios fisurados
• Cambios periféricos de las extremidades, que incluyen, edema, eritema y/o descamación (puede ocurrir más tarde)
• Rash o exantema polimorfo
• Linfadenopatía cervical de más de 1,5 cm

Tabla 2. Exploraciones complementarias y otros hallazgos clínicos que ayudan al diagnóstico

Analítica:
• Leucocitosis >15 000 con desviación a la izquierda
• Anemia normocítica normocrómica
• Trombocitosis >450 000
• PCR >40 mg/dl
• VSG >40 mm/h
• Elevación ALT, AST, GGT y ferritina
• Albúmina <3 g/dl
Sedimento urinario con piuria estéril (>10 leucocitos/campo con urocultivo negativo)
Faringotest negativo
Exploración oftalmológica con signos de uveítis anterior
Ecografía abdominal con hidrops de vesícula biliar
Ecocardiografía:
• Miocarditis
• Insuficiencia mitral
• Alteraciones del ritmo cardíaco
• Aneurismas
• Vasculitis coronaria
Clínica acompañante
• Artralgias/artritis reactiva
• Meningitis aséptica
• Irritabilidad
• Exantema de inicio a nivel perineal
• Uveítis anterior
• Meatitis y disuria
• Hidrops de vesícula biliar/colestasis
• Ictericia/hepatitis

enfermedad o incluso antes, por médicos experimentados.

4.2. Enfermedad de Kawasaki incompleta

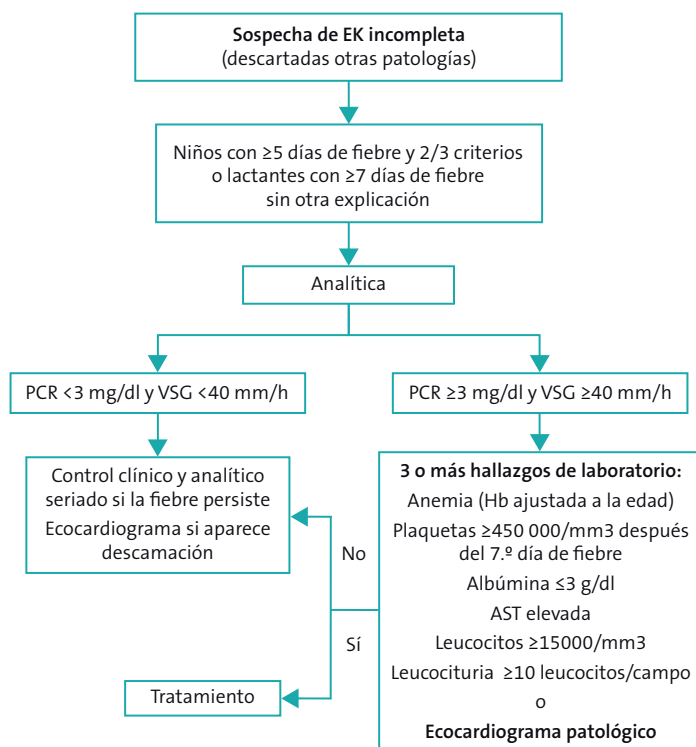
Hay que tener en cuenta que la EK puede tener una presentación incompleta y que los hallazgos clínicos no siempre son concurrentes en el tiempo (**Figura 2**).

Se denomina EK incompleta cuando se cumple el criterio principal de fiebre persistente, junto con otros criterios clínicos que apoyan el diagnóstico, habiendo excluido otras enfermedades que pueden simular dicho proceso, pero

sin cumplir los criterios necesarios para la EK completa. También hablaríamos de EK incompleta cuando se cumplen los criterios salvo la duración de la fiebre.

Los criterios diagnósticos convencionales deben ser empleados como una guía general, particularmente importante en la prevención de un sobrediagnóstico, si bien podrían fallar en el reconocimiento de aquellas formas incompletas de la enfermedad. Las formas incompletas son más frecuentes en pacientes más jóvenes, siendo vital una precoz identificación y tratamiento del proceso, pues presentan un mayor riesgo de desarrollo de anomalías coronarias.

Figura 2. Diagnóstico de la EK incompleta



PCR: proteína C reactiva, **VSG:** velocidad de sedimentación globular, **AST:** aspartato aminotransferasa, **Hb:** hemoglobina..

Estos casos también serían tributarios de tratamiento con IGIV, una vez descartadas otras causas más frecuentes de enfermedad¹.

4.3. Enfermedad de Kawasaki atípica

El término Kawasaki atípico debería reservarse para aquellos pacientes, que presentan manifestaciones asociadas que generalmente no se observan en la EK, como fallo renal, hiperpermeabilidad vascular, síndrome de activación macrofágica...

4.4. Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de la EK se debe realizar con otras enfermedades exantemáticas de la infancia (virosis o enfermedades mediadas por toxinas), reacciones inmunitarias u otras enfermedades reumatológicas menos frecuentes (Tabla 3).

4.5. Diagnóstico en fase de convalecencia

En ocasiones, el diagnóstico de la enfermedad se realiza de forma retrospectiva, al acudir el paciente a su pediatra habitual por la aparición de la típica descamación a nivel de manos y pies.

En este caso, debe hacerse una correcta anamnesis para establecer con firmeza el diagnóstico. En caso afirmativo, se realizará ecocardiografía urgente y analítica sanguínea, ya que según el resultado de dichas pruebas se iniciará tratamiento urgente con gammaglobulina.

Son criterios para el empleo de gammaglobulina después del 10.º día de enfermedad la presencia de hallazgos ecocardiográficos compatibles y parámetros inflamatorios en sangre elevados.

Tabla 3. Diagnóstico diferencial con otras entidades

Virosis: coronavirus, adenovirus, sarampión, echovirus, mononucleosis infecciosa
Enfermedades mediadas por toxinas: escarlatina, síndrome del shock tóxico estafilocócico o estreptocócico
Reacciones inmunitarias: toxicodermias, necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, Enfermedad del suero
Enfermedades reumatológicas: artritis idiopática juvenil de inicio sistémico, lupus eritematoso sistémico, fiebre reumática

5. VALORACIÓN DE LA GRAVEDAD

Valorar la gravedad de la enfermedad al inicio es importante a la hora de escoger el tratamiento. Los criterios descritos a continuación se correlacionan con el riesgo de desarrollar aneurismas coronarios^{2,9}. Serán considerados pacientes de alto riesgo los que presenten, al menos, uno de los siguientes criterios:

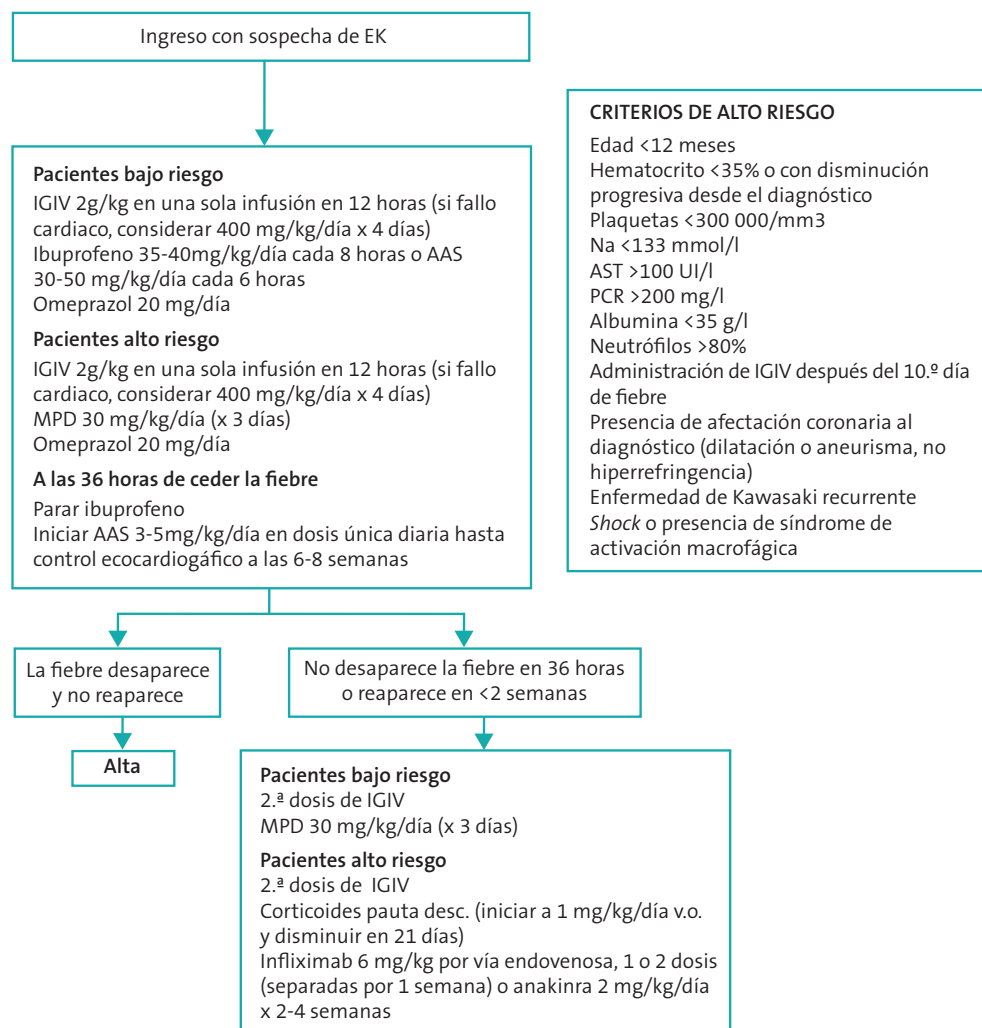
- Edad <12 meses.
- Hematocrito <35% o con disminución progresiva desde el diagnóstico.
- Plaquetas <300 000/mm³.
- Na <133 mmol/l.
- AST >100 UI/l.
- PCR >200mg/l.
- Albumina <35 g/l.
- Neutrófilos >80%.
- Administración de IGIV después del 10.º día de fiebre.
- Presencia de afectación coronaria al diagnóstico (dilatación o aneurisma, no hiperrefringencia coronaria).

- Enfermedad de Kawasaki recurrente.
- Shock o presencia de síndrome de activación macrofágica.

6. TRATAMIENTO

Se resume en la **Figura 3**.

Figura 3. Tratamiento de la enfermedad de Kawasaki



AAS: ácido acetil salicílico; AST: aspartato aminotransferasa; IGIV: inmunoglobulina intravenosa; MPD: metilprednisolona; PCR: proteína C reactiva; VSG: velocidad de sedimentación globular.

6.1. Tratamiento inicial

6.1.1. Pacientes de bajo riesgo

Inmunoglobulina endovenosa: el empleo de IGIV está avalada por numerosos estudios que demuestran una disminución de los días de fiebre y mejoría del estado general del paciente. Asimismo, se ha comprobado que reducen la severidad y frecuencia de los aneurismas coronarios^{10,11}.

- **Dosis:** 2 g/kg a pasar en 12 horas. Al inicio la infusión debe ser muy lenta y con vigilancia especial del enfermo. Velocidades de administración más elevadas favorecen la aparición de reacciones adversas. Si el paciente presenta fallo cardíaco puede considerarse la infusión de 400 mg/kg/día durante 4 días consecutivos.
- **Cuándo:** antes del 10.º día del proceso o bien si a pesar de llevar más de 10 días desde el inicio del cuadro, muestra una elevación en los parámetros inflamatorios o una alteración ecocardiográfica sugestiva de EK.

Antiinflamatorios no esteroideos: ibuprofeno a dosis de 30-40 mg/kg/día o ácido acetilsalicílico (AAS) 30-50 mg/kg/día cada 6 horas, mientras dure la fiebre.

AAS: 3-5 mg/kg/día en una sola dosis, una vez ceda la fiebre, por su efecto antiagregante plaquetario. Se debe tener en cuenta que el ibuprofeno antagoniza el efecto antiagregante del AAS.

Omeprazol: 20 mg/día por vía endovenosa u oral.

6.1.2. Pacientes de alto riesgo

Inmunoglobulinas: ver apartado anterior.

AAS: ver apartado anterior.

Corticoides (distintas pautas a criterio del profesional)^{2,9}:

- Metilprednisolona a 30/mg/kg/día (máximo 1 g) por vía intravenosa durante 3 días, posteriormente metilprednisolona, prednisolona o prednisona a 2 mg/kg/día por vía oral o intravenosa, con retirada progresiva según la evolución.
- Metilprednisolona a 2 mg/kg/día por vía intravenosa hasta que desaparezca la fiebre y disminuya la proteína C reactiva, con descenso progresivo posterior.

Omeprazol: 20 mg/día por vía endovenosa u oral.

6.2. Tratamiento en casos de resistencia

Entre un 10-20% de pacientes la fiebre y los síntomas no ceden con solo una dosis. Si después de 36 horas de la primera línea de tratamiento persiste la fiebre se proponen distintas opciones de tratamiento, entre ellos repetir la dosis de IGIV, administrar nuevos bolos de corticoides, fármacos inmunosupresores como la ciclosporina^{1,12} o fármacos biológicos como infliximab o anakinra. Ensayos clínicos con Infliximab^{13,14} han mostrado que es un fármaco seguro y efectivo para reducir los días de fiebre y los síntomas en pacientes resistentes a IGIV, aunque no se han observado diferencias en cuanto al pronóstico cardiológico. En el caso de anakinra, de momento solo se ha descrito buena evolución en algunos casos clínicos aislados

y existen dos ensayos clínicos en marcha¹⁵ para probar su efectividad y seguridad en estos pacientes. En estos casos es necesario valorar al paciente por médicos expertos en el tratamiento de la EK.

6.2.1. Pacientes de bajo riesgo

- 2.ª dosis de IGIV (ver apartado anterior).
- Metilprednisolona EV (ver apartado anterior).

6.2.2. Pacientes alto riesgo

- 2.ª dosis de IGIV (ver apartado anterior).
- Repetir segunda tanda de metilprednisolona 30/mg/kg/día (máximo 1 g) por vía intravenosa durante 3 días, con metilprednisolona, prednisolona o prednisona posterior (1 mg/kg/día por vía oral) y retirada progresiva según evolución (normalmente en 21 días).
- Valorar añadir otros tratamientos:
 - Infliximab 6 mg/kg por vía endovenosa en una o dos dosis (separadas por una semana).
 - Anakinra 2-4 mg/kg/día subcutáneo durante 2-4 semanas.
 - Ciclosporina 4-6 mg/kg/día durante 5-10 días.

6.3. Tratamiento preventivo de trombosis en caso de presencia de aneurismas

La complicación más seria durante la fase aguda de la enfermedad es la trombosis de un aneurisma coronario. Los factores predisponen-

tes son el aumento de la adhesión plaquetaria, inflamación y disfunción endotelial.

Según el tamaño de los aneurismas se tratará de distinta forma:

- Aneurismas de pequeño tamaño (*Z score* $\geq 2,5$ a < 5): monoterapia con dosis bajas de AAS (3-5 mg/kg/día).
- Aneurismas de tamaño moderado (*Z score* ≥ 5 a < 10 y diámetro máximo < 8 mm): AAS (3-5 mg/kg/día) + tienopiridina (clopidogrel 0,2-1,0 mg/kg/día).
- Aneurismas gigantes (*Z score* ≥ 10 o diámetro máximo > 8 mm) o de rápido crecimiento: AAS (3-5 mg/kg/día) + warfarina (INR 2-3). Algunos trabajos¹⁶ sugieren que el uso de abciximab en estos pacientes podría reducir el tamaño de los aneurismas a largo plazo (bolo de 0,25 mg/kg en 30 minutos, seguido de una infusión de 0,125 μ g/k/min durante 12 h).

Este tratamiento se debe continuar hasta que los reactantes de fase aguda y el número de plaquetas se normalicen (habitualmente a las 6-8 semanas). En caso de haberse presentado aneurismas, el tratamiento anticoagulante y antiagregante se debe prolongar de forma indefinida (véanse protocolos específicos en función del grado de afectación).

6.4. Vacunación en pacientes con EK

Los pacientes con EK deben adaptar su calendario de vacunación y retrasar la administración de vacunas de virus vivos hasta 11 meses después de haber recibido la última dosis de IGIV. También se recomienda la vacunación an-

tigripal si está en tratamiento o se prevé que esté en tratamiento con AAS durante la época de la gripe.

BIBLIOGRAFÍA

1. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M, *et al.* Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: A scientific statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135:927-99.
2. Barrios Tascón A, Centeno Malfaz F, Rojo Sombreiro H, Fernández-Cooke E, Sánchez-Manubens J, Pérez-Lescure Picarzo J, *et al.* National consensus on the cardiological treatment and follow-up of Kawasaki disease. *An Pediatr (Barc)*. 2018;89:188.e1-188.e22.
3. Makino N, Nakamura Y, Yashiro M, Kosami K, Matsubara Y, Ae R, *et al.* The nationwide epidemiologic survey of Kawasaki disease in Japan, 2015-2016. *Pediatr Int*. 2019;61(4):397-403.
4. Holman RC, Curns AT, Belay ED, Steiner CA, Schonberger LB. Kawasaki syndrome hospitalizations in the United States, 1997 and 2000. *Pediatrics*. 2003;112:495-501.
5. Sánchez-Manubens J, Antón J, Bou R, Iglesias E, Calzada-Hernández J. Incidence, epidemiology and clinical features of Kawasaki disease in Catalonia, Spain. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34:S139-44.
6. Fujita Y, Nakamura Y, Sakata K, Hara N, Kobayashi M, Nagai M, *et al.* Kawasaki disease in families. *Pediatrics*. 1989;84:666-9.
7. Rodó X, Curcoll R, Robinson M, Ballester J, Burns JC, Cayan DR, *et al.* Tropospheric winds from northeastern China carry the etiologic agent of Kawasaki disease from its source to Japan. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111:7952-7.
8. Rowley AH, Baker SC, Orenstein JM, Shulman ST. Searching for the cause of Kawasaki disease: cytoplasmic inclusion bodies provide new insight. *Nat Rev Microbiol*. 2008;6:394-401.
9. De Graeff N, Groot N, Ozen S, Eleftheriou D, Avcin T, Bader-Meunier B, *et al.* European consensus-based recommendations for the diagnosis and treatment of Kawasaki disease – the SHARE initiative. *Rheumatology*. 2018; 58(4):672-82.
10. Kobayashi T, Saji T, Otani T, Takeuchi K, Nakamura T, Arakawa H, *et al.* Efficacy of immunoglobulin plus prednisolone for prevention of coronary artery abnormalities in severe Kawasaki disease (RAISE study): a randomised, open-label, blinded-endpoints trial. *Lancet*. 2012;379:1613-20.
11. Chen S, Dong Y, Kiuchi MG, Wang J, Li R, Ling Z, *et al.* Coronary Artery Complication in Kawasaki Disease and the Importance of Early Intervention. *JAMA Pediatr*. 2016;170:1156.
12. Hamada H, Suzuki H, Onouchi Y, Ebata R, Teraï M, Fuse S, *et al.* Efficacy of primary treatment with immunoglobulin plus ciclosporin for prevention of coronary artery abnormalities in patients with Kawasaki disease predicted to be at increased risk of non-response to intravenous immunoglobulin (KAICA): a randomised co. *Lancet*. 2019;393:1128-37.
13. Mori M, Hara T, Kikuchi M, Shimizu H, Miyamoto T, Iwashima S, *et al.* Infliximab versus intravenous immunoglobulin for refractory Kawasaki disease: a phase 3, randomized, open-label, active-controlled, parallel-group, multicenter trial. *Sci Rep*. 2018;8:1994.
14. Tremoulet AH, Jain S, Jaggi P, Jiménez-Fernández S, Pancheri JM, Sun X, *et al.* Infliximab for intensi-

fication of primary therapy for Kawasaki disease: a phase 3 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014;383:1731-8.

15. Kone-Paut I, Cimaz R, Herberg J, Bates O, Carbasse A, Saulnier JP, *et al*. The use of interleukin 1 receptor antagonist (anakinra) in Kawasaki disease:

A retrospective cases series. *Autoimmun Rev*. 2018;17:768-74.

16. Paredes N, Mondal T, Brandão LR, Chan AKC. Management of myocardial infarction in children with Kawasaki disease. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2010;21:620-31.