



Alessandra Marchesi
Michaela V. Gorfantini
Michele Salata
Diletta Valentini
Raffaele E. Papa
Elisabetta Cortis*
Alberto Villani

*U.O.C. Pediatria
Generale, Dipartimento
di Medicina Pediatrica,
Ospedale Pediatrico
Bambino Gesù, Roma;
* U.O. Reumatologia,
Dipartimento di Medicina
Pediatrica, Ospedale
Pediatrico Bambino Gesù,
Roma*

marchesialessandra@hotmail.com

Le insidie della malattia di Kawasaki

PIÙ IN DETTAGLIO

INTRODUZIONE

La malattia di Kawasaki (MK), descritta per la prima volta in Giappone nel 1967 da Tomisaku Kawasaki ¹, è una vasculite acuta sistemica che colpisce i vasi di medio calibro di tutti i distretti dell'organismo, autolimitante, ad eziologia sconosciuta, probabilmente multifattoriale, che colpisce prevalentemente lattanti e bambini nella prima infanzia.

La MK è caratterizzata da febbre, iperemia congiuntivale bilaterale, eritema delle labbra e della mucosa orale, anomalie delle estremità, rash e linfadenopatia cervicale.

La complicanza più temibile è rappresentata dagli aneurismi coronarici, la cui incidenza viene ridotta dal 15-25% a meno del 5% quando i pazienti sono trattati con immunoglobuline entro il 10° giorno dall'esordio della febbre.

EPIDEMIOLOGIA

I dati epidemiologici disponibili in letteratura sono americani e giapponesi; mancano dati europei.

La MK ha una maggiore prevalenza nei bambini di origine asiatica ed una maggiore incidenza nei maschi (rapporto maschi: femmine pari a 1,5-1,7:1) e nei bambini di età inferiore a 5 anni (pari al 76% degli affetti). Il picco per età e sesso si colloca tra 9 e 11 mesi, il 50% dei bambini ha età inferiore ai 2 anni e l'80% inferiore ai 4 anni. I bambini più grandi, a causa di un ritardo nella diagnosi, sono a maggior rischio di complicanze cardiovascolari.

I decessi dipendono dalle sequele cardiologiche, sia a breve termine, con un picco di mortalità tra 15 e 45 giorni dopo l'esordio della febbre, sia a lungo termine, anche in età adulta ².

È stata osservata una certa stagionalità, con picco di incidenza nel tardo inverno ed inizio primavera, anche se di fatto tale associazione nei diversi paesi non è così stretta.

LA FORMA TIPICA: COME NON SBAGLIARE LA DIAGNOSI

Il caso clinico: Jorge

Jorge, bambino filippino di 4 anni e 7 mesi, presentava da 4 giorni febbre e da 3 giorni esantema pruriginoso; da 2 giorni era in terapia con amoxicillina + acido clavulanico.

All'ingresso le condizioni generali erano leggermente depresse, il bambino era lamentoso, irritabile. Esantema micropapuloso, pruriginoso, al tronco ed agli arti, maggiormente localizzato alla zona genitale e al

collo, con risparmio della zona peribuccale. Lieve iperemia congiuntivale non secretiva, bilaterale. Chelite angolare. Lingua a "fragola". Faringe intensamente iperemico. Micro-poliadenia laterocervicale.

La diagnosi di MK si basa sulla presenza di criteri clinici ²³.

La classificazione giapponese di MK richiede la presenza di 5 dei seguenti criteri, quella **americana invece richiede la presenza di febbre + 4 criteri (Tab. I).**

TAB. I.

Criteri clinici associati a MK.

<p>Criteri clinici:</p> <p>Febbre da più di 5 giorni associata a ≥ 4 dei seguenti segni:</p> <ul style="list-style-type: none"> • iperemia congiuntivale bilaterale • alterazioni delle labbra e della cavità orale • esantema polimorfo • alterazioni delle estremità • linfadenopatia cervicale <p>N.B. Le caratteristiche cliniche della MK possono non essere tutte contemporaneamente presenti.</p> <p>Non esistono caratteristiche cliniche patognomoniche o un test diagnostico specifico.</p>
--

Le altre possibili manifestazioni cliniche sono riportate in Tabella II.

TAB. II.

Altre manifestazioni cliniche (in corsivo le più frequenti).

Cardiache: pericardite, miocardite, endocardite, insufficienza mitralica, insufficienza cardiaca, shock cardiogeno, aritmie
Vascolari: fenomeno di Raynaud, gangrena periferica
Articolari: artralgia, artrite
Sistema nervoso: <i>irritabilità, meningite asettica</i> , ipoacusia neurosensoriale, paresi facciale periferica unilaterale transitoria
Gastrointestinali: <i>diarrea, vomito, dolori addominali</i> , addome acuto, interessamento epatico, idrope acuta della colecisti
Urinari: <i>piuria sterile</i> , uretriti, tumefazione testicolare
Cutanei: <i>eritema e tumefazione nel pregresso sito di inoculo del vaccino BCG</i> , linee di Beau
Respiratori: tosse, rinorrea, noduli ed infiltrati polmonari

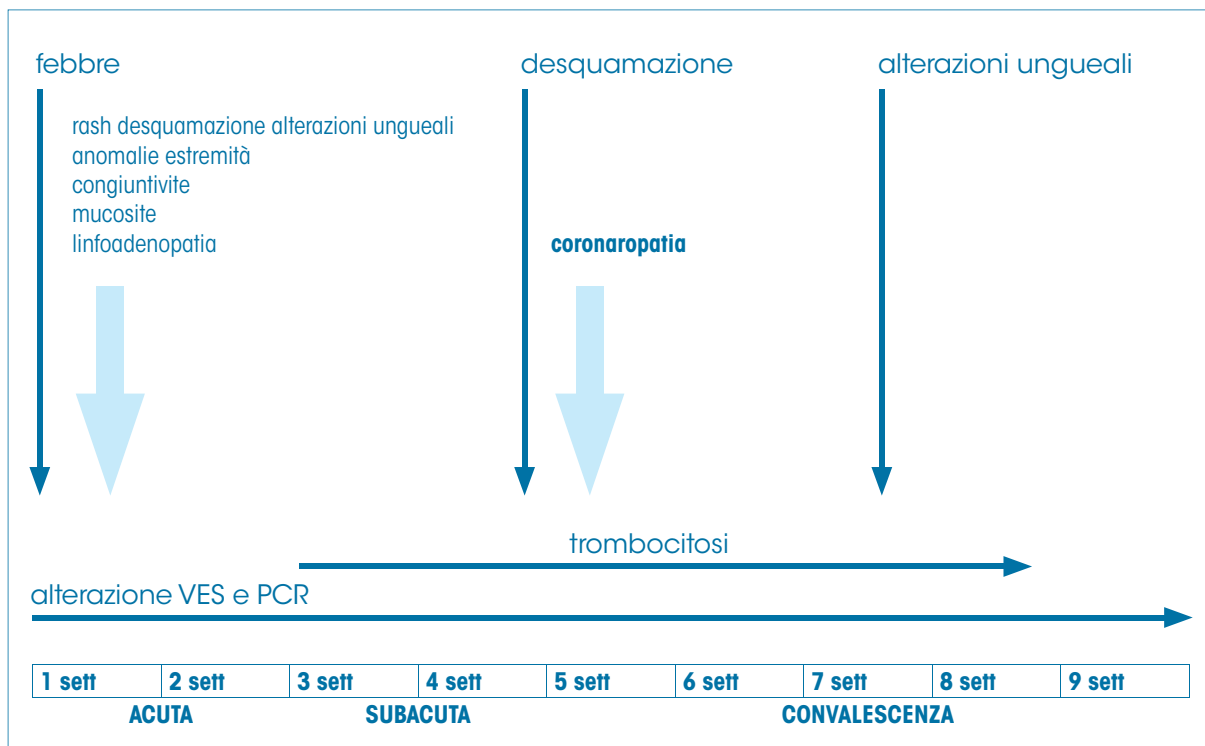


FIG. 1.

Decorso clinico della MK.

LE FORME ATIPICHE ED INCOMPLETE: COME NON PERDERE ALTRI POSSIBILI MALATI

Il caso di Simone

Simone, bambino italiano di 2 mesi, presentava da 7 giorni febbre, trattata nel sospetto di infezione delle vie urinarie (IVU) con amoxicillina una somministrazione, sostituita con claritromicina per la comparsa di rash orticarioide.

All'ingresso: condizioni generali discrete, rash orticarioide al tronco.

In letteratura sono segnalati in numero crescente bambini che presentano rilievo ecocardiografico di alterazioni delle coronarie (dilatazione, aneurismi) senza soddisfare pienamente i criteri diagnostici classici, pertanto sono stati conati i termini di MK *incompleta* e di MK *atipica*.

Il termine *incompleta* si riferisce ai pazienti che non presentano il numero sufficiente di criteri diagnostici in associazione alla tipica febbre. Il termine *atipica* si riferisce ai pazienti che presentano all'esordio, in associazione alla febbre caratteristica, la cui presenza è assolutamente fondamentale, **sintomi diversi dalle manifestazioni tipiche, che in genere non si rilevano nella MK** (es. un coinvolgimento renale, polmonite a lenta risoluzione, pancreatite acuta, paralisi del facciale, ecc.).

I dati di laboratorio nelle forme incomplete sono sovrapponibili a quelli nelle forme classiche.

La forma incompleta di malattia di Kawasaki è più frequente nei bambini al di sotto dei 12 mesi, quindi dovrebbe essere sospettata in tutti i bambini con febbre apparentemente sine causa di durata ≥ 5 giorni associata a 2 o 3 delle principali manifestazioni cliniche tipiche della malattia di Kawasaki, e in ogni lattante di età inferiore ai 6 mesi con febbre da più di 7 giorni ed infiammazione sistemica documentata, senza una causa spiegabile.

La diagnosi e il trattamento sono fondamentali per diminuire il rischio, altrimenti elevato, di sviluppare anomalie coronariche ². Infatti tra i bambini di età inferiore a 12 mesi, si stima che l'incidenza di malattia di Kawasaki atipica e incompleta sia intorno al 40% (contro il 10-12% nei bambini di età inferiore a 12 mesi) e che l'incidenza di anomalie coronariche sia intorno al 40-50% (contro 15-25% dei soggetti di età inferiore a 12 mesi).

LABORATORIO E DIAGNOSTICA STRUMENTALE

I dati di laboratorio non sono specifici e possono solo supportare la diagnosi in pazienti con caratteristiche cliniche di MK, o favorirne l'esclusione (Tab. III).

TAB. III.

Caratteristiche degli esami di laboratorio nella MK.

EMOCROMO	
Serie bianca	<ul style="list-style-type: none"> • leucocitosi con prevalenza di polimorfonucleati • leucopenia rara
Serie rossa	<ul style="list-style-type: none"> • anemia, di solito normocitica • trombocitosi di solito nella seconda settimana con picco nella terza, con graduale ritorno alla normalità in 4-8 settimane nei casi non complicati • trombocitopenia all'esordio, rara, può essere segno di coagulazione intravascolare disseminata ed è un fattore di rischio per lo sviluppo degli aneurismi coronarici
Indici di flogosi	<ul style="list-style-type: none"> • aumento VES • aumento PCR
Assetto epatico	<ul style="list-style-type: none"> • riduzione di colesterolo, HDL e apolipoproteina AI • ipertransaminasemia di grado lieve-moderato ($\leq 40\%$) • lieve iperbilirubinemia (10%) • aumento di γGT (70%) • ipoalbuminemia, comune, si associa ad una malattia acuta più grave e più prolungata
Esame urine	<ul style="list-style-type: none"> • piuria sterile di grado lieve-moderato (33%)
Altri esami	<ul style="list-style-type: none"> • meningite asettica con prevalenza di cellule mononucleate, normale glicorrachia e proteinorrachia • nei pazienti con artrite, mediante artrocentesi si evacua liquido di aspetto purulento con un contenuto di GB di 125.000-300.000/mmc, normale glucosio e sterile

La ecocardiografia bidimensionale e color doppler è la modalità di imaging ideale per la valutazione cardiaca (livello di evidenza A) perché non invasiva, ripetibile e con alta sensibilità e specificità per i tratti prossimali delle arterie coronarie.

È l'esame fondamentale per la diagnosi delle complicanze maggiori per le arterie coronarie nella MK, in particolare nelle fasi iniziali della malattia.

I criteri adottati per il riconoscimento delle lesioni coronariche nella MK si fondano tuttora su quelli stabiliti dal Ministero della Salute del Giappone, che definiscono le anomalie delle arterie coronarie (*Japan Kawasaki Disease Committee by Japanese Ministry of Health, 1984*) (Tabb. IV-V):

TAB. IV.

Criteri adottati per il riconoscimento delle lesioni coronariche nella MK. Da *Japan Kawasaki Disease Committee by Japanese Ministry of Health, 1984*.

Diametro interno del lume coronarico > 3 mm per bambini superiori a 4 anni o > 4 mm per bambini superiori a 5 anni
 Diametro di un vaso coronarico > 1,5 volte il diametro di un segmento adiacente
 Evidenti irregolarità del lume coronarico.

TAB. V.

Criteri aggiuntivi per il riconoscimento delle lesioni coronariche nella MK (LG USA).

z-score delle coronarie destra e sinistra e dei rami discendente anteriore e circonflesso > 2,5 (dimensioni > 2,5 deviazioni standard rispetto alla media per superficie corporea omologa).

Tale esame strumentale deve essere eseguito in tutti i pazienti con MK secondo il seguente schema: **all'ingresso, dopo 2 settimane e dopo 4-8 settimane dall'inizio della malattia.**

TAB. VI.

Patologie infettive	Patologie non infettive
Virali (rosolia, adenovirus, Enterovirus, CMV, EBV, HSV) Scarlattina Sindrome da shock tossico Staphylococcal scalded skin Syndrome Infadenite Laterocervicale batterica Bartonellosi Rickettsiosi Tularemia Leptospirosi	Reazioni da ipersensibilità a farmaci Sindrome di Stevens-Johnson Artrite idiopatica giovanile Panarterite nodosa Sarcoidosi Acrodinia da intossicazione da mercurio

Nei pazienti persistentemente febbrili non-responders, con anomalie coronariche, alterazione della funzione ventricolare sinistra, insufficienza mitralica o versamento pericardico possono essere necessari controlli più frequenti ².

LA DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Jorge

Esami di laboratorio: aumento di VES, PCR, TAS, Streptozyyme e Streptochinasi: positivo, PCR per EBV positiva (22.000 copie/ml nel sangue; 33.000 copie/ml nel plasma), PCR per HSV-1: positiva.

Non potendo porre diagnosi certa di MK, pur essendo fortemente sospetta, prosegue terapia con amoxicillina + acido clavulanico (per totali 6 giorni di terapia) ed inizia aciclovir e.v. Esegue ecocardio in VI giornata di febbre che mostra ectasia del ramo discendente anteriore della coronaria sinistra.

Le principali patologie infettive e non che entrano in diagnosi differenziale sono riportate in Tabella VI.

Ricordiamo che sul piano pratico, se le indagini tese ad evidenziare un'eziologia virale possono essere utili, non escludono la necessità della somministrazione di IVIG e che la possibilità di una contemporanea infezione batterica in atto deve comportare l'effettuazione anche di una terapia antibiotica.

LA DIAGNOSI NELLA PRATICA: ECCO COME CI SI PUÒ ORIENTARE

Simone

In considerazione dell'anamnesi dubbia per IVU ha effettuato terapia antibiotica con ceftriaxone e gentamicina e.v. per 4 giorni. Per la

persistenza della febbre, di rash orticarioide diffuso, di spiccata irritabilità, di indici di flogosi elevati, in IV giornata di degenza, undicesima di febbre, ha eseguito ecocardio che ha mostrato dilatazioni coronariche diffuse.

La diagnosi di MK è spesso difficile: i criteri clinici possono comparire in tempi diversi e talvolta fugacemente, i segni clinici sono comuni a molte altre malattie ed i dati di laboratorio sono aspecifici. La diagnosi è ancora più complicata quando il quadro clinico è incompleto o atipico.

La diagnosi precoce è però essenziale perché la prognosi della malattia è legata alla precocità del trattamento.

TAB. VII.

Condotta pratica nella diagnosi di MK.

<p>Quando diagnosticare una MK (tipica): → trattamento con IVIG febbre ≥ 5 giorni associata a ≥ 4 criteri diagnostici anche senza attendere l'esecuzione dell'ecocardiografia febbre ≥ 5 giorni e < 4 criteri diagnostici con anomalie ecocardiografiche delle arterie coronarie febbre al quarto giorno con ≥ 4 criteri principali ed anomalie all'ecocardio</p> <p>Quando sospettare una MK (atipica/incompleta): → algoritmo Figura 2 febbre sine causa ≥ 5 giorni associata a 2 o 3 criteri diagnostici lattanti < 6 mesi con febbre > 7 giorni e segni di infiammazione sistemica</p>
--

L'American Academy of Pediatrics ha ideato un algoritmo diagnostico-terapeutico per supportare la decisione di trattamento in bambini con criteri diagnostici non sufficienti, basato su dati di laboratorio e rilievi ecocardiografici (Fig. 2). Tale algoritmo in assenza di un gold standard per la diagnosi, non può essere *evidence based* ma rappresenta un livello di evidenza B².

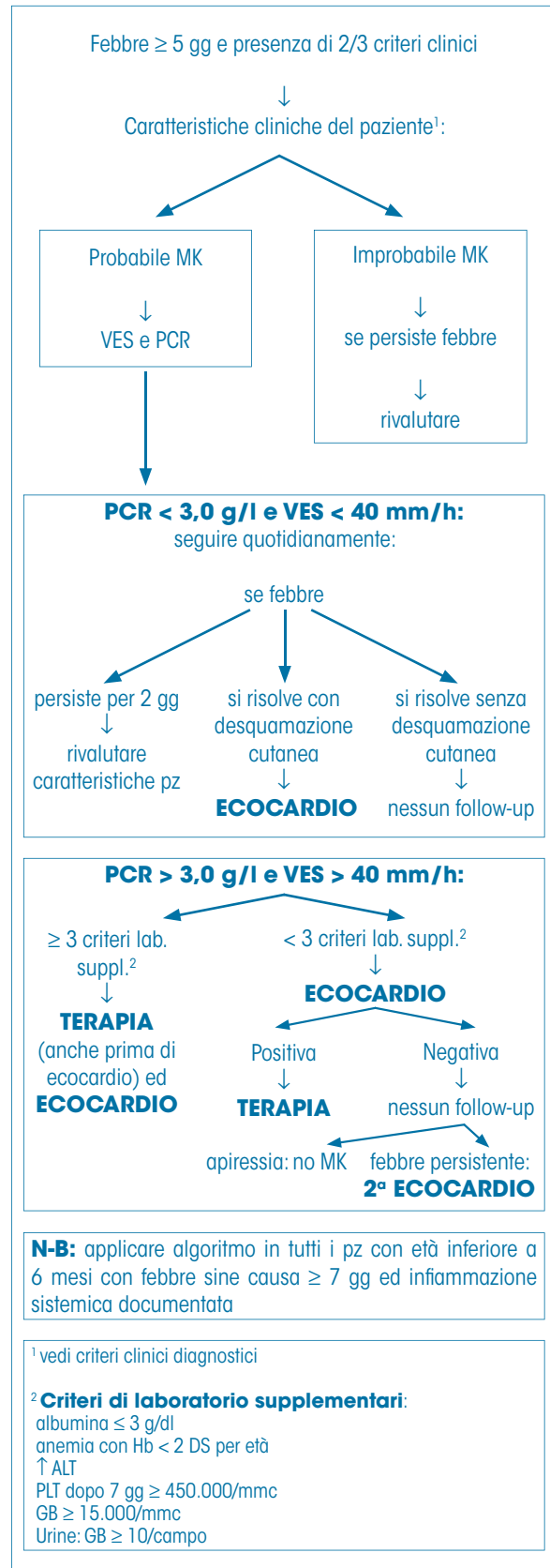
LA TERAPIA: I FARMACI E I TEMPI

Tattamento iniziale

Jorge

Inizia infusione di immunoglobuline per via venosa (IVIG) e somministrazione di aspirina con sfebbramento definitivo, miglioramento delle condizioni generali.

Viene dimesso con diagnosi di MK, Infezione da EBV, Infezione da HSV-1.



N-B: applicare algoritmo in tutti i pz con età inferiore a 6 mesi con febbre sine causa ≥ 7 gg ed infiammazione sistemica documentata

¹ vedi criteri clinici diagnostici
² **Criteri di laboratorio supplementari:**
 albumina ≤ 3 g/dl
 anemia con Hb < 2 DS per età
 ↑ ALT
 PLT dopo 7 gg ≥ 450.000/mmc
 GB ≥ 15.000/mmc
 Urine: GB ≥ 10/campo

FIG. 2. Algoritmo diagnostico-terapeutico per MK (da American Academy of Pediatrics, ⁵, mod.).

Immunoglobuline per via venosa (IVIG)

Le IVIG hanno un effetto antinfiammatorio, in quanto modulano la produzione delle citochine, neutralizzano superantigeni batterici o altri agenti eziologici, aumentano l'attività dei T-suppressori, inibiscono la sintesi anticorpale e forniscono anticorpi anti-idiotipo².

La dose raccomandata è 2 g/kg in unica somministrazione (livello di evidenza A), più efficace nel ridurre l'incidenza di aneurismi coronarici di 5 volte e la durata della febbre^{2,4}.

La terapia va iniziata nei primi 10 giorni e se possibile entro i primi 7.

Un trattamento eseguito prima del quinto giorno di malattia non sembra prevenire le sequele cardiologiche. Inoltre un trattamento troppo precoce potrebbe rendere necessaria un'ulteriore somministrazione di IVIG^{5,6} e si rischia anche di trattare per MK chi ha un'altra malattia febbrile che mima la MK.

Le IVIG devono essere somministrate anche se la diagnosi viene posta dopo il decimo giorno, in presenza di febbre persistente o di aneurismi e persistenza di elevati livelli di VES e PCR (livello di evidenza B)².

Aspirina (ASA)

L'ASA è utilizzata nella fase acuta a dosi elevate per la sua attività antinfiammatoria e nella fase di convalescenza a basse dosi come antiaggregante.

Studi recenti non dimostrano però che il suo utilizzo riduca lo sviluppo di anomalie coronariche⁷⁻⁹.

Secondo le linee guida dell'*American Heart Association*, nella fase acuta della malattia, **l'ASA deve essere somministrata alla dose di 80-100 mg/kg/die in quattro somministrazioni**. La durata di tale trattamento è variabile: **in molti centri la dose viene ridotta quando il bambino è apiretico da 48-72 ore, mentre in altri si continua fino al 14° giorno di malattia e dopo 48-72 ore dalla scomparsa della febbre².**

In letteratura sono però riportati altri schemi terapeutici con dosi di 30-50 mg/kg/die; al momento non ci sono studi randomizzati controllati sull'uso dell'ASA nella MK¹⁰.

Dopo la sospensione dell'aspirina ad alto dosaggio, si inizia la somministrazione a basse dosi (3-5 mg/kg/die): questa verrà eseguita **nei pazienti senza alterazioni coronariche per 6-8 settimane dall'esordio** (livello di evidenza A), **invece nei bambini che sviluppano coronaropatie per tempo indefinito** (livello di evidenza B)².

Altri farmaci

Gli steroidi sono generalmente il trattamento di scelta nelle vasculiti, ma nella MK il loro utilizzo è discusso, poiché inibiscono il meccanismo di ricostruzione dal processo infiammatorio ed accelerano lo stato di ipercoagulabilità.

Le pentossifilline sono composti metil-xantini che inibiscono la trascrizione del m-RNA per il TNF- α , pertanto ne è stato valutato l'utilizzo in aggiunta alla terapia standard (livello di evidenza C).

Treatmento dei pazienti che non rispondono al trattamento iniziale

Simone

Dopo la prima infusione di IVIG, vista la mancata risposta, è stata ripetuta dopo 24 ore una seconda infusione ed in quindicesima e diciassettesima giornata di febbre sono stati eseguiti boli di metilprednisolone a 30 mg/kg, con temporanea risposta.

Dopo 4 giorni di apiressia, nuova ripresa febbrile, pertanto sono stati nuovamente eseguiti 3 boli consecutivi di steroide, con risposta della curva termica.

L'aspirina a dosaggio antinfiammatorio è stata somministrata fino a quando la curva termica si è mantenuta stabilmente sotto 37°C perché ad ogni tentativo di ridurla a dosaggio antiaggregante, il bambino ripresentava picchi febbrili.

Per mancata risposta alla terapia iniziale con IVIG si intende febbre persistente o ripresa febbrile dopo 36 ore dal completamento delle IVIG (5); secondo altri autori^{11,12} si intende invece persistenza della febbre superiore a 37,5°C e mancata riduzione della PCR almeno del 50% entro 48 ore.

Tale evenienza si verifica in più del 10% dei pazienti con MK^{13,14}.

Tale non-responsività alla terapia si pensa possa riflettere la severità della sottostante infiammazione e pertanto spiega la maggiore incidenza di anomalie coronariche.

IVIG

Molti esperti raccomandano una seconda infusione di IVIG 2 g/kg in unica somministrazione (livello di evidenza B), in base al concetto dose-risposta, **a partire dalle 48 ore dopo il termine della prima infusione**, entro il decimo giorno di febbre, sempre al fine di ridurre le lesioni coronariche¹⁵.

Tale trattamento secondo alcuni autori dovrebbe essere anticipato e considerato già al termine delle 24 ore successive alla prima infusione di IVIG ¹⁶.

Sebbene il trattamento con seconda dose di IVIG appaia sicuro, non sembra in realtà così efficace contro la febbre persistente.

Steroidi

In attesa di studi multicentrici controllati, ***l'American Academy of Pediatrics raccomanda che l'utilizzo di steroidi sia limitato ai bambini in cui più di 2 infusioni di IVIG siano state inefficaci*** nel diminuire la febbre e l'infiammazione acuta (livello di evidenza B). ***Il regime steroideo più utilizzato è rappresentato da metilprednisolone 30 mg/kg e.v. in 2-3 ore una volta al giorno per 1-3 giorni.*** Tale trattamento appare efficace nel diminuire la febbre.

Altre terapie

Sono state riportate numerose terapie aggiuntive per i casi refrattari alla terapia standard: plasmaferesi, Unilastatin (inibitore dell'elastasi dei neutrofili di origine umana purificato da urine umane), Abciximab (inibitore del recettore piastrinico glicoproteico IIb/IIIa) ¹⁶, anticorpi monoclonali verso varie citochine proinfiammatorie (Infliximab, anticorpo monoclonale umanizzato contro il TNF- α) ¹⁷, agenti citotossici (ciclofosfamide) ¹⁴.

La loro efficacia non è però confermata da dati controllati, pertanto la loro eventuale raccomandazione non supera il livello di evidenza C.

Terapia a lungo termine

Il trattamento della patologia coronarica nei pazienti con MK dipende dalla gravità e dall'estensione dell'interessamento coronarico. L'attivazione piastrinica è fondamentale in tutte le fasi della malattia, pertanto gli schemi terapeutici prevedono sempre l'utilizzo di acido acetil-salicilico (ASA) a basse dosi, in particolare:

- nei pazienti asintomatici con patologia lieve-moderata o stabile, in monoterapia;
- nei pazienti con dilatazione coronarica più estesa e grave, associato ad altri anti-piastrinici (dipiridamolo o clopidogrel);
- nei pazienti con aneurisma rapidamente evolutivo, associato ad eparina (livello di evidenza C);
- nei pazienti con aneurismi giganti, con o senza stenosi, associato a warfarin, mante-

nendo un INR di 2-2,5 (livello di evidenza C), o ad eparina a basso peso molecolare ¹⁸. Quest'ultima è da prendere in considerazione nei lattanti in cui i prelievi per l'INR non sono agevoli, o può essere usata durante la reintroduzione del warfarin in caso di sospensione per interventi chirurgici; richiede però due iniezioni sottocutanee giornaliere. I livelli terapeutici sono valutati dosando il fattore Xa, che deve essere compreso tra 0,5 e 1,0 U/ml.

DECORSO CLINICO

TAB. VIII.

Fattori di rischio per lo sviluppo di aneurismi delle coronarie.

Febbre persistente nonostante terapia con IVIG
Sesso maschile
Età inferiore a 1 anno
PCR elevata
Neutrofili elevati in assoluto ed in %
Hb bassa
Piastrinopenia iniziale
Febbre il giorno dopo IVIG
Sodiemia < 135 mEq/l

Il decorso clinico dei bambini con MK è molto variabile in relazione alle eventuali sequele cardiologiche, che possono manifestarsi anche in età adulta.

I bambini senza lesioni coronariche all'ecocardiografia a qualsiasi stadio della malattia e in particolare nel primo mese, sembrano non presentare clinicamente coinvolgimento cardiaco e, dopo follow-up clinico di 10-20 anni, sembrano avere un rischio di eventi cardiaci simile a quello della popolazione generale ².

Se presenti, le lesioni coronariche della MK si modificano nel tempo.

Il 50-67% degli aneurismi coronarici va incontro a risoluzione, dimostrata angiograficamente, 1-2 anni dopo l'esordio, con maggiore probabilità nei seguenti casi: aneurismi piccoli ¹⁹, della coronaria destra, età all'esordio inferiore a 1 anno, struttura fusiforme dell'aneurisma, localizzazione in un segmento coronarico distale ²⁰.

Negli aneurismi giganti e in quelli della coronaria sinistra, in grado anch'essi di recuperare un calibro normale, qualora non vadano incontro a risoluzione delle anomalie, persiste una morfologia aneurismatica oppure sviluppano stenosi, occlusione o tortuosità.

Mentre la dimensione dell'aneurisma tende a diminuire con il tempo, le lesioni stenotiche, secondarie a marcata proliferazione miointimale, sono spesso progressive; la prevalenza di stenosi tende ad aumentare quasi linearmente nel tempo. La maggior progressione verso la stenosi si ha in pazienti con aneurismi di grandi dimensioni; la peggior prognosi si ha in bambini con aneurismi giganti (diametro massimo ≥ 8 mm)²¹.

La principale causa di morte nella MK è l'infarto miocardico acuto (IMA) causato da una occlusione trombotica in una arteria stenotica e/o aneurismatica².

BIBLIOGRAFIA

- 1 Kawasaki T. *Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children*. *Aerugi* 1967;16:178.
- 2 Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, Burns JC, et al. *Diagnosis, treatment, and long-term management in 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.
- 3 Dajani AS, Tauber KA, Gerber MA, Shulman ST, Ferrieri P, Freed M, et al. *Diagnosis and therapy of Kawasaki disease in children*. *Circulation* 1993;87:1776-80.
- 4 Oates-Whitehead RM, Baumer JH, Haines L, Love S, Maconochie IK, Gupta A, et al. *Intravenous immunoglobulin for treatment of Kawasaki disease in children*. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;4:CD004000.
- 5 Muta H, Ishii M, Egami K, Furui J, Sugahara Y, Akagi T, et al. *Early intravenous gamma-globulin treatment of Kawasaki disease: the nationwide survey in Japan*. *J Pediatr* 2004;144:496-9.
- 6 Fong NC, Hui YW, Li CK, Chiu MC. *Evaluation of the efficacy of treatment of Kawasaki disease before day 5 of illness*. *Pediatr Cardiol* 2004;25:31-4.
- 7 Hsieh KS, Weng KP, Lin CC, Lee CL, Huang SM. *Treatment of acute Kawasaki disease: aspirin's role in the febrile stage revisited*. *Pediatrics* 2004;114:689-93.
- 8 Lang B, Duffy CM. *Controversies in the management of Kawasaki disease*. *Best Pract Res Clin rheumatol* 2022;16:427-42.
- 9 Durongpisikkul K, Gururaj VJ, Park JM, Martin CF. *The prevention of coronary artery aneurysm in Kawasaki disease*. *Pediatrics* 1995;96:1057-61.
- 10 Love SAJL, Oates-Whitehead RM, Baumer JH. *Salicylate for treatment of Kawasaki disease in children (protocol for a Cochrane Review)*. In: *The Cochrane Library*. Issue 4. Chichester: John Wiley & Sons Ltd 2003.
- 11 Egami K, Muta H, Ishii M, Suda K, Sugahara Y, Iemura M et al. *Prediction of resistance to intravenous immunoglobulin treatment in patients with Kawasaki disease*. *J Pediatrics* 2006;149:237-40.
- 12 Hashino K, Ishii M, Iemura M, Akagi T, Kato H. *Retreatment for immune globulin-resistant Kawasaki disease: a comparative study of additional immune globulin and steroid pulse therapy*. *Pediatr Int* 2001;43:211-7.
- 13 Burns JC, Capparelli EV, Brown JA, Newburger JW, Glode MP. *Intravenous gamma-globulin treatment and retreatment of Kawasaki disease. US/Canadian Kawasaki Syndrome Study Group*. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:1144-8.
- 14 Wallace CA, French JW, Kahn SJ, Sherry DD. *Initial intravenous gamma-globulin treatment failure in Kawasaki disease*. *Pediatrics*. 2000;105(6):E78.
- 15 Miura M, Ohki H, Tsuchihashi T, Yamagishi H, Katada Y, Yamada K, et al. *Coronary risk factors in Kawasaki disease treated with additional gammaglobulin*. *Arch Dis Chil* 2004;89:776-80.
- 16 Williams RV, Wilke VM, Tani LY, Minich LLA. *Does Abciximab enhance regression of coronary aneurysms resulting from Kawasaki disease?* *Pediatrics* 2002;109(1):E4.
- 17 Burns JC, Mason WH, Hauger SB, Janai H, Bastian JF, Wohrley JD, et al. *Infliximab treatment for refractory Kawasaki syndrome*. *J Pediatr* 2005;146:662-7.
- 18 Oouchi Z, Hamaoka K, Skata K. *Long-term changes in coronary artery aneurysms in patients with Kawasaki disease - comparison of therapeutic regimens*. *Circ J* 2005;69:265-72.
- 19 Fujiwara T, Fujiwara H, Hamashima. *Size of coronary aneurysm as a determinant factor of the prognosis in Kawasaki disease*. *Prog Clin Biol Res* 1987;250:519-20.
- 20 Takahashi M, Mason W, Lewis AB. *Regression of coronary aneurysm in patients with Kawasaki syndrome*. *Circulation* 1987;75:387-94.
- 21 Kamiya T, Suzuki A, Ono Y. *Angiographic follow-up study of coronary artery lesion in the cases with a history of Kawasaki disease with a focus on the follow-up more than ten years after the onset of the disease*. In: Kato H, ed. *Kawasaki Disease*. Proceedings of 5th International Kawasaki Disease Symposium, Fukuoka, Japan, May 22-25, 1995. New York, NY: Elsevier Science 1995, pp. 569-573.