

COMUNICACIÓN BREVE

Enfermedad de Kawasaki refractaria, incompleta y atípica. Informe de un caso y revisión de la bibliografía

Paulina Parra-Moronatti,¹ Leonardo Rivera-Rodríguez,² Marco Antonio Yamazaki-Nakashimada,³ Fausto Nava-García,⁴ Jacobo Rodríguez-Álvarez,⁵ Rodolfo Bolaños-Reyes⁶

¹Pediatra, Hospital Médica Sur. México, D. F.

²Cardiólogo Pediatra, Hospital Médica Sur. México, D. F.

³Médico Adscrito al Servicio de Inmunología, Instituto Nacional de Pediatría. México, D. F.

⁴Coordinador del área de Terapia intensiva,

⁵Gastroenterólogo Pediatra.

⁶Jefe del Servicio de Pediatría.

Hospital Médica Sur. México, D. F.

Recibido 21 de octubre de 2010; aceptado 7 de julio de 2011.

*Este caso fue expuesto como cartel en el XXVI Congreso Internacional de Pediatría en Johannesburgo, Sudáfrica 2010.

PALABRAS CLAVE

Kawasaki atípico; Hidrocolecisto; Meningitis aséptica; Aneurisma coronario; Isquemia miocárdica; México.

Resumen

Se informa sobre el caso de un niño de dos años y siete meses de edad, con diagnóstico de enfermedad de Kawasaki incompleta y atípica, en el que sólo se manifestaron dos de los criterios clásicos: fiebre e hiperemia conjuntival, sin exudado. Presentó gran parte de las manifestaciones clínicas descritas con menor frecuencia como hidrocolecisto, meningitis aséptica, artralgias, piuria estéril, aneurismas coronarios e isquemia miocárdica. Presenta recurrencia y refractariedad al tratamiento con gammaglobulina endovenosa, requiriendo administración de esteroide e inmunosupresor.

KEYWORDS

Atypical Kawasaki disease; Gallbladder hydrops; Aseptic meningitis; Coronary aneurysm; Myocardial ischemia; Mexico.

Refractory, incomplete and atypical Kawasaki disease. Case report and review of the literature

Abstract

We report the case of a 2 year 7 month old boy with the diagnosis of incomplete and atypical Kawasaki disease, whom showed only two of the classical criteria: fever and conjunctival

Correspondencia: Paulina Parra Moronatti. Puente de Piedra 150-129, Col. Toriello Guerra, Delegación Tlalpan, 14050, México, D. F. Teléfono: 5665 2432, fax: 5665 2587. Correo electrónico: paulinaparra@hotmail.com

injection without exudate, presenting clinical manifestations that are reported less often, such as gallbladder hydrops, aseptic meningitis, arthralgia, sterile pyuria, coronary aneurysms and myocardial ischemia. This patient had recurrent and refractory Kawasaki disease not responding to treatment with intravenous immunoglobulin and thus requiring steroids and immunosuppressive management.

Introducción

La enfermedad de Kawasaki (EK), fue descrita por primera vez en 1967 en Japón por Tomisaku Kawasaki. Consiste en una vasculitis sistémica, autolimitada, de etiología desconocida, la cual, se presenta principalmente en niños menores de cinco años.^{1,2}

El diagnóstico clásico se basa en la presencia de más de cinco días de fiebre y más de cuatro de los cinco criterios clínicos, que son: inyección conjuntival sin exudado, linfadenopatía cervical, eritema en palmas y plantas con descamación periungüal, alteraciones en mucosa oral y exantema polimorfo.^{1,3} Los pacientes que no cumplen con estos criterios clásicos, se catalogan como EK incompleta y aunque en algunas publicaciones se manejan los términos “atípico” e “incompleto” como sinónimos, autoridades en la materia han tratado de distinguir entre ambos términos; el término “atípico” es utilizado en los pacientes que tienen alteraciones que generalmente no se presentan en la EK, como falla renal.¹

Presentamos el caso atendido en el Servicio de Pediatría del Hospital Médica Sur, con EK cuya presentación y evolución fue inusual.

Presentación del caso

Niño de dos años siete meses de edad con antecedente de encefalitis viral al año de vida. Inició un mes antes a su ingreso con fiebre de 38°C a 39°C de predominio vespertino y nocturno, hiperemia conjuntival, ataque al estado general, irritabilidad, hiporexia, astenia y adinamia. Recibió tratamiento empírico extrahospitalario, con múltiples antimicrobianos para cubrir infección de vías aéreas superiores sin presentar mejoría. Se decidió su hospitalización por intolerancia a la vía oral y con diagnóstico de fiebre en estudio.

Sus signos vitales fueron normales. La exploración neurológica sin alteraciones, hiperemia conjuntival sin exudado, no hubo cambios en la mucosa oral ni adenomegalias, no había compromiso cardiopulmonar, sin visceromegalias, extremidades íntegras y sin lesiones cutáneas. Los estudios de laboratorio mostraron principalmente elevación de los reactantes de fase aguda (Tabla 1). En los estudios de gabinete, la radiografía de tórax presentó infiltrado pequeño mixto en la base derecha, el ultrasonido abdominal y la tomografía computarizada de abdomen, como abordaje de fiebre de larga evolución, mostraron hidrocolecisto, dilatación de colédoco y engrosamiento pancreático (Figura 1). Durante la hospitalización se agregó fotofobia, artralgias en manos y pies, cefalea holocraneana y fondo de ojo con edema de papila, resto sin cambios. Debido a la presencia de cefalea y papiledema, fue realizada una resonancia magnética nuclear (RMN) de cráneo con gadolinio, observando reforzamiento de

meninges (Figura 2), la punción lumbar mostró pleocitosis en el citoquímico de líquido cefalorraquídeo (LCR), con predominio de mononucleares. Se inició tratamiento con acetazolamida y dexametasona. Las pruebas inmunológicas no mostraron alteraciones y por serología se descartaron: *Mycoplasma pneumoniae*, Citomegalovirus, *Rickettsia rickettsii*, *Coxiella burnetti*, Virus de Epstein Barr, Influenza A y B, *Leptospira* y enterovirus; los cultivos en LCR, sangre y orina fueron negativos.

Por la presencia de meningitis aséptica, hidrocolecisto, artralgias, eritema conjuntival sin exudado y fiebre de larga evolución, descartando etiología infecciosa y neoplásica, se diagnosticó como EK incompleta.

Se inició tratamiento con gammaglobulina endovenosa a 2 g/kg, remitiendo los síntomas en 48 horas. El ecocardiograma mostró diámetro de coronarias en percentil 90 para su edad, sin aneurismas. Cinco días después de la administración de gammaglobulina endovenosa, se egresó asintomático y con tratamiento esteroide (prednisona 0.5

Tabla 1. Tabla comparativa de los estudios de laboratorio realizados al inicio de la enfermedad, en la reactivación y los de control. Se muestran aquellos que apoyan el diagnóstico de EK incompleto, resaltando los que están fuera de rangos normales.

	Primera hospitalización	Reactivación	Control
Hemoglobina g/dL	12.8	13.3	13.1
Hematocrito %	37,1	38.3	41.2
Leucocitos	14700	15400	4.8
Neutrófilos %	70.2	51.80	33.10
Plaquetas x103/U/L	469	424	242
VSG mm/hr	42	45	12
PCR mg/dl	122.9	26.4	1
Procalcitonina ng/dL	0.28	0.06	
Sodio mg/dl	138	140	
TGP (ALT) U/L	38 (11 - 39)	179	18
TGO (AST) U/L	27 (22 - 56)	33	29
FA U/L	151 (110 - 302)	360	207
GGT U/L	238 (3 - 22)	662	14
DHL U/L	160 (140 - 304)	152	
Amilasa U/L	32	54	
Lipasa U/L	16	18	
Albumina g/dL	2.3 (3.1 - 4.8)	2.7	
Colesterol mg/dL		217	

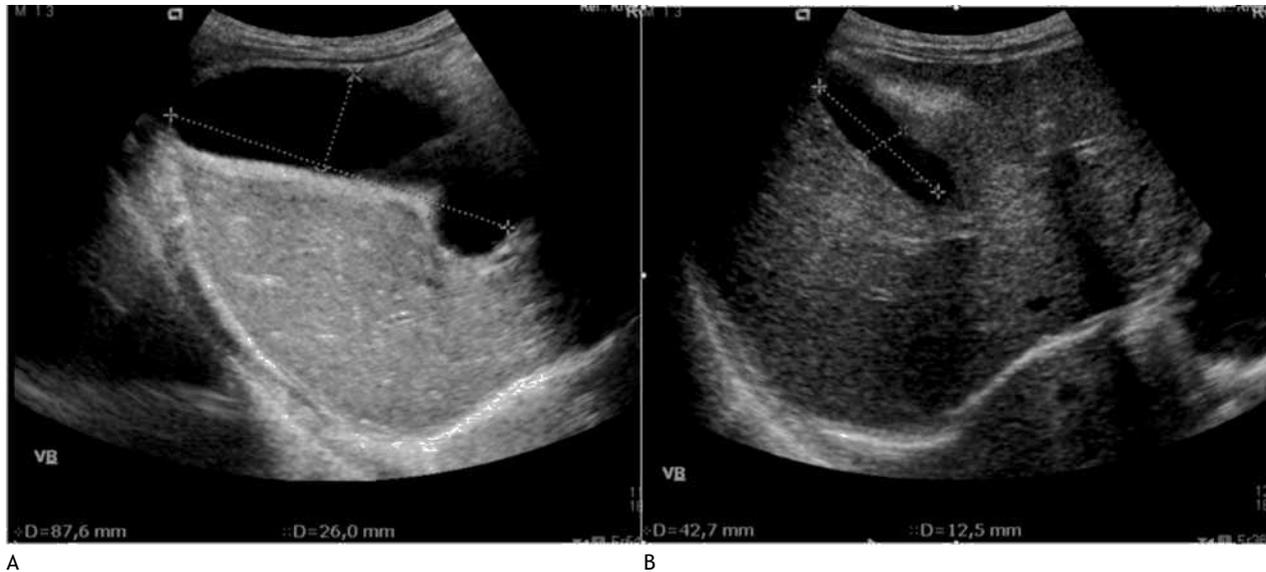


Figura 1. Imagen comparativa de ultrasonido abdominal en la primera hospitalización (A) y 15 días después de la recaída (B). En A se observa dilatación de la vesícula biliar de 8.7 cm por 2.6 cm por 2.7 cm y grosor de la pared de 1.4 cm; en B se observa la dimensión de la vesícula biliar de 4.2 cm por 1.2 cm por 1.2 cm.

mg/kg/d) y acetazolamida (8 mg/kg/d). El ultrasonido de abdomen realizado una semana después del egreso, mostró disminución del tamaño de vesícula biliar a 4.9 cm por 1.6 cm por 1.6 cm. Al disminuir gradualmente el esteroide, en un periodo de dos semanas, hubo reactivación de los síntomas, presentando hiperemia conjuntival, hipoxemia, cefalea, fiebre de 38.3 °C y artralgias, agregándose dolor abdominal de predominio en hipocondrio derecho, fue hospitalizado para realización de estudios.

La exploración física con hiperemia conjuntival, fondo de ojo sin alteraciones, eritema labial con discreto edema, sin adenomegalias; hepatomegalia de 3 cm por debajo del borde costal y discreta hepatalgia, resto sin alteraciones. Los estudios de laboratorio con elevación de leucocitos, reactantes de fase aguda y alteración en las pruebas de función hepática (Tabla 1); el examen general de orina con cuenta de leucocitos de 67 cel/UL y urocultivo negativo. El ultrasonido abdominal, mostró nuevamente hidrocolecisto, con vesícula biliar de 9.1 cm por 2.9 cm por 3.7 cm, lodo biliar, dilatación de vías biliares y edema de páncreas. Al efectuarse RMN de cráneo con gadolinio (Figura 2), por presencia de cefalea y antecedente de meningitis aséptica, no se observó reforzamiento meníngeo ni alteración del encéfalo, por lo que gradualmente se suspendió la acetazolamida. El ECG con onda Q en D1 y AVL, sugestiva de probable lesión miocárdica, el ecocardiograma con derrame pericárdico mínimo y sin aneurismas.

Con la presencia de fiebre, hiperemia conjuntival sin exudado, eritema labial, hidrocolecisto, piuria estéril y alteraciones en ECG y ecocardiograma se diagnosticó reactivación de EK y se inició tratamiento con gammaglobulina 2 gr/kg, sin mejoría de los síntomas en 48 horas, por lo que se administró pulso de metilprednisolona a 30 mg/kg/do y ácido acetilsalicílico a dosis anti-agregante (3 mg/kg/do), con resolución de la sintomatología.

Considerándose la posibilidad de mayor afectación cardíaca por tratarse de segundo evento y los datos en ECG, fue realizada una angiotomografía de arterias coronarias, que mostraron aneurisma sacular de 6.2 mm de diámetro en el nacimiento de la circunfleja y descendente anterior izquierda, así como dilatación de la arteria coronaria derecha, circunfleja y descendente anterior izquierda (Figuras 3 a 5); el gammagrama perfusorio miocárdico, mostró leve isquemia de localización antero-lateral izquierda.

Por tratarse de EK recurrente dependiente de esteroide, se egresó con prednisolona durante cuatro semanas continuando con metotrexate 6 mg/m²/semana durante seis meses. En el ultrasonido abdominal de control, 15 días después de la recaída, se observó vesícula biliar de 4.2 cm por 1.2 cm por 1.2 cm (Figura 1).

Un año después del primer evento, la angiotomografía de arterias coronarias no mostró alteraciones de las arterias descendente anterior izquierda, coronaria derecha y circunfleja; hubo disminución del aneurisma en tronco común a 3.4 mm (Figuras 3 a 5). Los estudios de laboratorio sin alteraciones y el gammagrama perfusorio miocárdico de control sin evidencia de infarto ni de isquemia. El paciente se encuentra asintomático, no ha presentado reactivación de la enfermedad y continua tratamiento con ácido acetilsalicílico.

Discusión

La EK ha sido ampliamente estudiada. Se han descrito casos que no cumplen con los criterios clínicos clásicos, catalogándose como presentación “atípica” o “incompleta”.³⁻⁶ Esto puede estar relacionado con el mejor entendimiento de las características clínicas de este padecimiento. Debido a que en la presentación incompleta de esta enfermedad

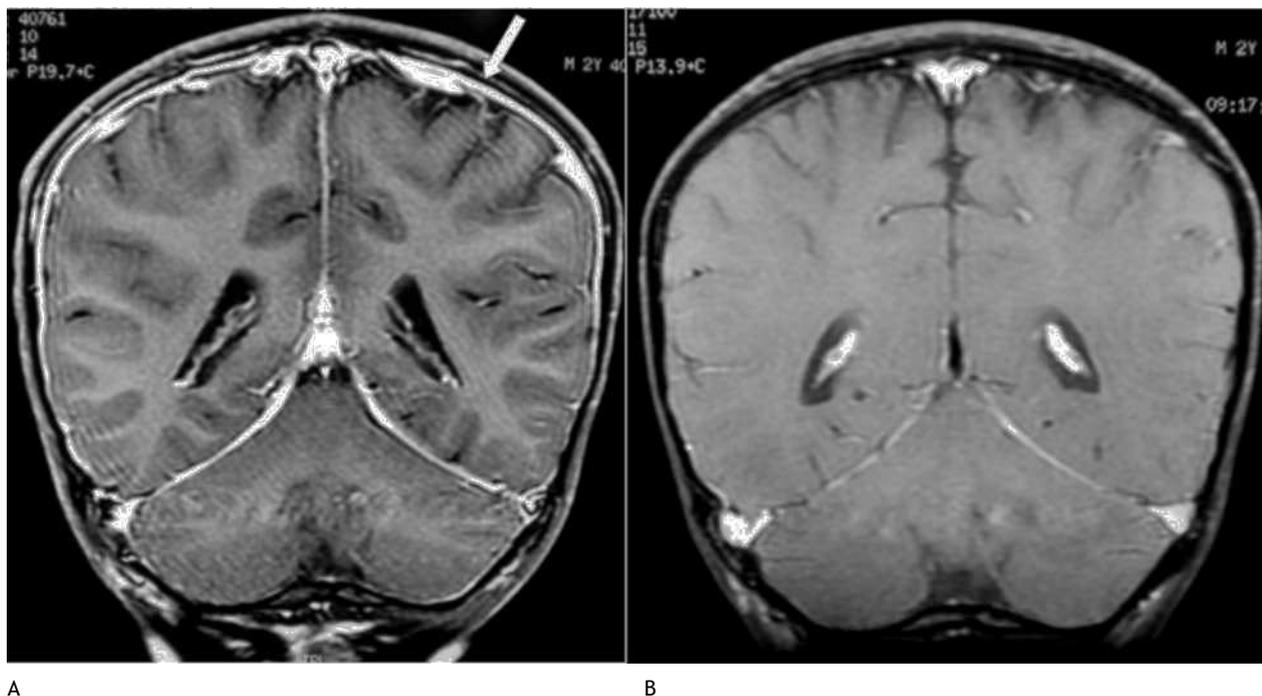


Figura 2. Imagen comparativa que corresponde a cortes coronales de RMN de cráneo en secuencia T1 con gadolinio. (A) RMN al momento del diagnóstico; se observa reforzamiento de meninges y de tienda del cerebelo. (B) Un mes después, sólo persiste el reforzamiento en tienda del cerebelo.

no hay cumplimiento de los criterios clínicos para la realización del diagnóstico, deben de tomarse en cuenta otros datos como: elevación de la velocidad de sedimentación globular o de la proteína C-reactiva, presencia de leucocitosis, trombocitosis, uveítis anterior, meningitis aséptica, hidrocolecisto, piuria estéril, elevación de transaminasas o evidencia de derrame pericárdico en un ecocardiograma;² la fiebre sigue siendo un dato cardinal en la EK, orientando el diagnóstico cuando es persistente, no cede con administración de antipiréticos y han sido descartadas otras patologías.

El primer dato sugerente de EK en nuestro paciente fue la presencia de hidrocolecisto, que consiste en la dilatación de la vesícula biliar, sin presencia de cálculos y conductos biliares íntegros, dicho hallazgo también se observa en diversas enfermedades como escarlatina, leptospirosis y púrpura de Henoch-Schonlein, se señala entre 3 a 15% de los pacientes con EK,^{1,6-8} presentándose con inicio agudo de dolor abdominal tipo cólico, puede haber ictericia, fiebre, náusea e incluso vómito.

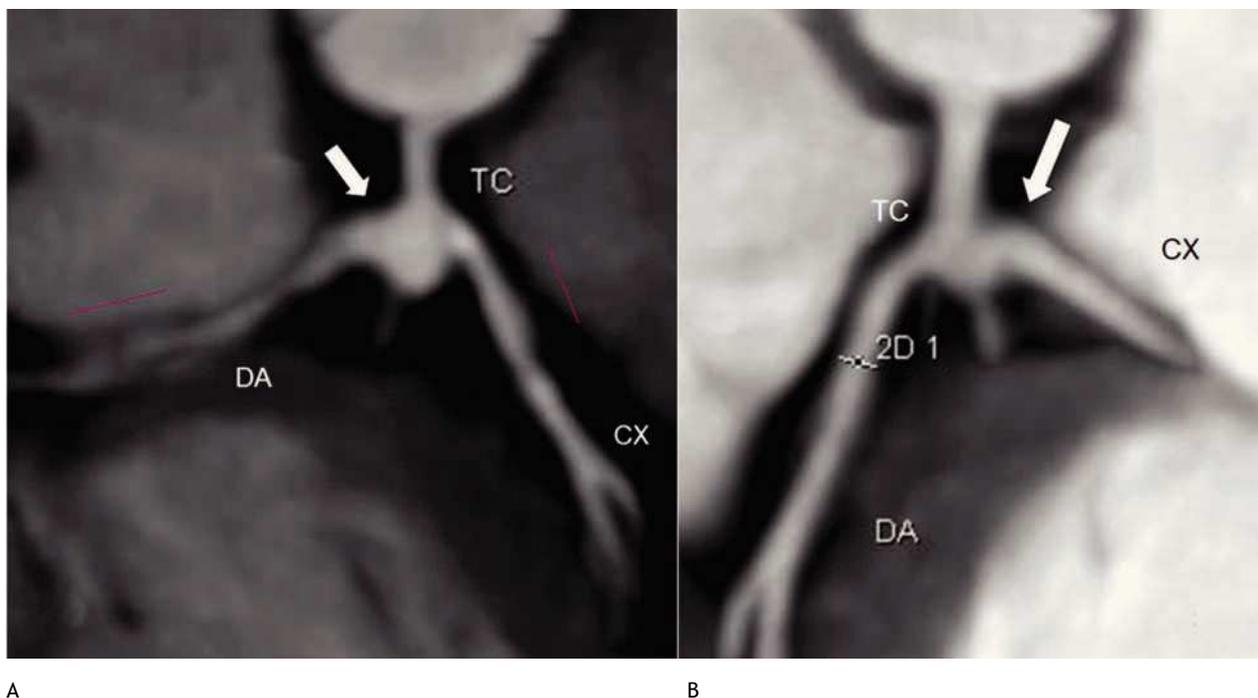
La fisiopatología del hidrocolecisto aún es desconocida, pero se cree que es resultado de inflamación reactiva y obstrucción transitoria del conducto cístico causada por ganglios inflamados, lo cual, produce distensión de la vesícula biliar.⁹ El tratamiento es conservador, con vigilancia clínica estrecha y monitoreo del tamaño vesicular por ultrasonido, sólo es quirúrgico en los pacientes con datos de peritonitis biliar secundaria a perforación de la vesícula.^{6,7,9} El pronóstico es bueno, por ser un evento transitorio y reversible.

Además del hidrocolecisto, en la EK pueden presentarse otros síntomas gastrointestinales como diarrea, vómito, dolor abdominal, hepatomegalia e ictericia.^{1,2,6,10}

Otro de los hallazgos encontrados en este paciente fue la presencia de meningitis aséptica, que se caracteriza por inflamación meníngea en la que no se identifica patógeno en el líquido cefalorraquídeo¹¹ y es una de las manifestaciones neurológicas más importantes, ha sido descrita hasta en 50% de los pacientes con EK a quienes se les realiza punción lumbar y en el citoquímico de líquido cefalorraquídeo se evidencia predominio de mononucleares, con glucosa y proteínas dentro de parámetros normales.² Takagi y colaboradores,¹² informan una incidencia de 3.7% y complicaciones auditivas en sólo 0.7% de los casos; en nuestro paciente los potenciales evocados auditivos de tallo cerebral fueron normales.

La artritis o artralgiás pueden presentarse en la primera semana de la enfermedad; no obstante, las que ocurren después de diez días de evolución afectan rodillas y tobillos, presentándose en aproximadamente 15% de los casos.¹

En los informes publicados de EK incompleta, predomina la presencia de exantema polimorfo, eritema en plantas y palmas, así como lengua en fresa. De acuerdo a nuestra búsqueda, no existen casos de EK reportados en los que las principales manifestaciones fueran: fiebre de larga evolución, conjuntivitis, hidrocolecisto y meningitis aséptica, como aconteció en nuestro paciente; en el que establecer el diagnóstico no fue fácil, ya que en las semanas previas a su ingreso se sospechó de infección viral o bacteriana; sin embargo, la falta de respuesta



Cx: Arteria circunfleja. DA: Arteria descendente anterior. MIP: Máxima intensidad de proyección. TC: Tronco común.

Figura 3. Reconstrucción MIP de angiografía de coronarias, en la que se compara aneurisma del tronco de la coronaria izquierda en EK recurrente (A) y once meses después (B). A Hay dilatación sacular de 6.2 mm de diámetro en la región distal del tronco de la coronaria izquierda, localizada en la zona previa al origen de sus ramas; DA y Cx dilatadas. B Angiotomografía con disminución de la dilatación sacular de tronco común a 3.4 mm. DA y Cx con paredes regulares; no se observan áreas de ectasia.

al tratamiento antibiótico, la evolución y los síntomas que se agregaron una vez hospitalizado, aunado a los estudios de laboratorio, orientaron el diagnóstico.

En la primera hospitalización, fue diagnosticado como EK incompleta debido que sólo manifestó dos de los criterios clínicos clásicos; no obstante, en el momento en que presentó recaída de la enfermedad, pobre respuesta al tratamiento con gammaglobulina endovenosa y datos de isquemia miocárdica, se catalogó como EK atípica, ya que hubo necesidad de utilizar tratamientos inusuales, como son: esteroides y metotrexato.

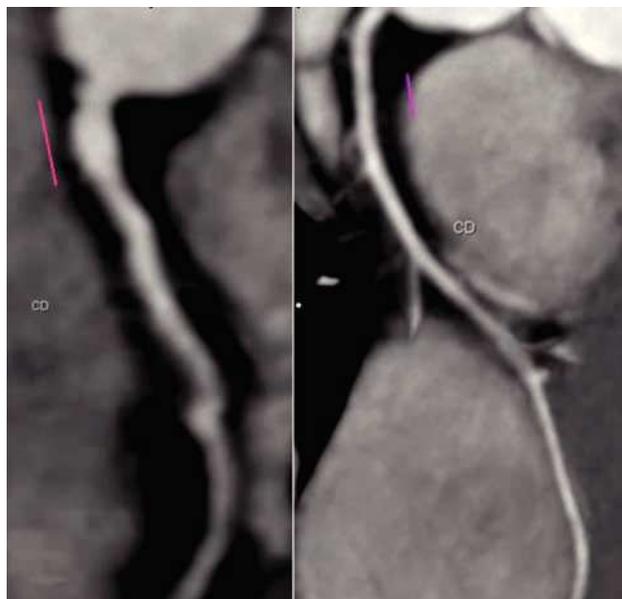
Recientemente, en formas refractarias a tratamiento, se ha descrito el uso de anticuerpos monoclonales anti-TNF como el etanercept y el infliximab;^{13,14} el abxicimab puede ser utilizado en la EK (aunque no en las formas refractarias), éste último, es un anticuerpo monoclonal murino que se une al receptor de glicoproteína IIb/IIIa que ha demostrado reducir complicaciones trombóticas y promueve el remodelamiento vascular, por lo cual, potencialmente pudiese tener un papel en la regresión de los aneurismas;¹⁵ en casos particularmente graves está reportado el uso de ciclosporina y ciclofosfamida.^{16,17}

Han sido realizados estudios para determinar factores que predisponen falla o resistencia al tratamiento con gammaglobulina, Tetsuya y colaboradores¹⁸ refieren resistencia con dos de los tres criterios siguientes: PCR ≥ 7 mg/dL, Bilirrubina total ≥ 0.9 mg/dL y AST ≥ 200 UI/L;

sin embargo, otros autores han propuesto: edad menor de seis meses, plaquetopenia $\leq 30 \times 10^{10}/L$, PCR ≥ 8 mg/dl y alanino transferasa ≥ 80 UI/L.¹⁹

Se calcula que la EK recurrente tiene una incidencia de 6.8/1000, siendo más frecuente en los 12 meses posteriores al primer episodio, en niños menores de tres años y en pacientes con secuelas cardíacas,²⁰ asociándose con un incremento en la incidencia de lesiones en arterias coronarias, por tal motivo, en el segundo internamiento la evaluación cardiovascular fue ampliada. La presencia de lesión coronaria asociada a fiebre por más de cinco días, sin completar criterios clásicos, también corresponde a EK incompleto.²¹

Pueden presentarse otras afecciones cardiovasculares, como miocarditis, valvulitis con insuficiencia valvular, endocarditis, derrame pericárdico, inflamación del tejido de conducción, pericarditis y pancarditis entre otras;^{22,23} los aneurismas coronarios o ectasias ocurren en 15% a 25% de los pacientes no tratados con gammaglobulina y hay resolución de los aneurismas uno a dos años después del inicio de la enfermedad hasta en 50% de los casos.² El puntaje de Harada²⁴ menciona factores de riesgo para el desarrollo de alteraciones coronarias, nuestro paciente cumplió con cuatro de los siete criterios; no obstante, es de poca utilidad clínica, debido a que se aplica dentro del noveno día de evolución de la enfermedad y en este paciente, el diagnóstico fue realizado en la fase sub-aguda.



A B
ACD: Arteria coronaria derecha.

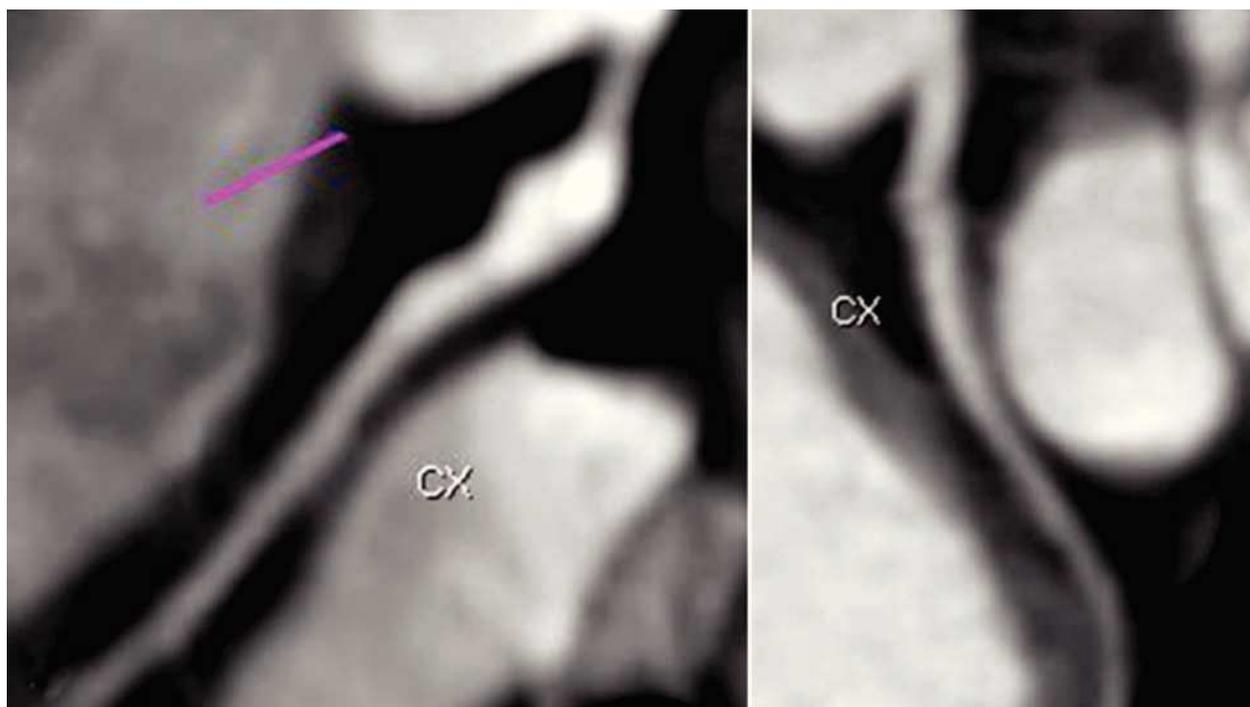
Figura 4. Reconstrucción lineal de la ACD. Se compara en la recaída de EK (A) y 11 meses después (B). En A se aprecia dilatación difusa de la ACD. En B, la ACD presenta calibre normal.

Existen otros parámetros de utilidad, ya publicados, para el desarrollo de aneurismas como son: velocidad de sedimentación globular mayor a 70 mm, fiebre prolongada (más de ocho días), edad menor de 27 meses y la presencia de pancarditis.²²

El infarto del miocardio, muerte súbita o isquemia cardiaca, ocurren de 0.2% a 2% de los casos,²⁵ particularmente con la presencia de aneurismas gigantes (mayores de 8 mm).

En este paciente se corroboró dilatación de ambas coronarias, aneurisma de 6.2 mm en la bifurcación de la coronaria izquierda e isquemia miocárdica ratificada con gammagrama cardiaco; un año después del evento la isquemia remitió y el tamaño del aneurisma disminuyó significativamente.

Debido a que la etiología de la EK no se conoce, el tratamiento farmacológico es inespecífico; está enfocado a modular la respuesta inflamatoria y a inhibir la activación plaquetaria con la finalidad de prevenir aneurismas coronarios. El tratamiento de elección en EK es gammaglobulina endovenosa y ácido acetilsalicílico; sin embargo, a este paciente no le fue administrado este último, porque en ese momento nuestro país atravesaba por la epidemia de influenza A H1N1, corriendo el riesgo de haber tenido contacto con el virus y por lo tanto, probabilidad de padecer Síndrome de Reye.¹ Fue administrado esteroide como antiinflamatorio y posteriormente ácido acetilsalicílico a dosis anti-agregante.



A B
Cx: Arteria circunfleja.

Figura 5. Imagen comparativa de angiografía coronaria de la arteria circunfleja en la recaída (A), y 11 meses después (B). En A, la arteria circunfleja presenta dilatación en tercio medio; en B, la arteria circunfleja muestra permeabilidad adecuada y paredes regulares.

Aproximadamente 10% a 20% de los pacientes no responden a gammaglobulina, especialmente en la presentación "atípica" o "incompleta", utilizándose en estos casos corticoesteroides como tratamiento de segunda línea.²⁶ Furukawa y colaboradores²⁶ reportaron resolución de los síntomas sin recurrencia en 77% de los casos tratados con pulsos de metilprednisolona. A nuestro paciente le fue administrado pulso de metilprednisolona por refractariedad al tratamiento con gammaglobulina endovenosa y recurrencia de la EK.

Por tratarse de EK recurrente dependiente de esteroide, fue candidato al uso de inmunosupresor ahorrador de esteroide con efecto antiinflamatorio, como el metotrexato, que a dosis bajas (10 mg/m²SCT/sem) tiene un efecto antiinflamatorio; su uso está descrito en pacientes que no responden al tratamiento con gammaglobulina endovenosa,^{27,28} mostrando resolución de los síntomas, sin efectos adversos severos, ni recurrencia dentro de los primeros siete días de tratamiento.²⁸

Actualmente, el paciente continúa en tratamiento únicamente con ácido acetilsalicílico, está asintomático y sin complicaciones neurológicas ni gastrointestinales.

La EK debe sospecharse en todos los pacientes con fiebre prolongada que no responden a la administración de antibióticos y en los que se han descartado otras etiologías, ya que, como en el caso expuesto, pueden no cumplir con los criterios clásicos y presentar las manifestaciones atípicas de esta enfermedad, lo cual puede retrasar el tratamiento e incrementar la morbimortalidad.

Agradecimientos

Al Dr. Roberto Gómez Hidalgo y al Dr. Alfonso Rumoroso García por facilitarnos las imágenes del ultrasonido abdominal y angiogramografía de arterias coronarias respectivamente.

Referencias

1. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, et al. Diagnosis, treatment, and long term management of Kawasaki disease. *Circulation* 2004;110:2747-2771.
2. Fimbres AM, Shulman ST. Kawasaki disease. *Pediatr Rev* 2008;29:308-316.
3. Rowley AH. Incomplete (atypical) Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:563-565.
4. Saltiger SP, Garrido GLM, Camacho RL, et al. Enfermedad de Kawasaki. ¿La fiebre debe ser un criterio obligatorio? *Rev Alerg Mex* 2008;55:176-179.
5. Yamazaki-Nakashimada MA, Espinosa-López M, Contreras-Verduzco A. Espectro clínico de la enfermedad de Kawasaki. *Aler Asma Inmunol Pediatr* 2005;14:60-63.
6. Zulian F, Falcini F, Zancan L, et al. Acute surgical abdomen as presenting manifestation of Kawasaki Disease. *J Pediatr* 2003;142:731-735.
7. Singh R, Ward C, Walton M, et al. Atypical Kawasaki disease and gastrointestinal manifestations. *Paediatr Child Health* 2007;12:235-237.
8. Gil VM, Flores RE, Beirana PL, et al. Enfermedad de Kawasaki: comportamiento clínico y complicaciones cardiovasculares en niños atendidos en un hospital de tercer nivel. *Arch Cardiol Mex* 2009;79:11-17.
9. Egritas O, Nacar N, Hanioglu S, et al. Early but prolonged gallbladder hydrops in a 7-month-old girl with Kawasaki syndrome: Report of a case. *Surg Today* 2007;37:162-164.
10. Sotelo N, González LA. Kawasaki disease: a rare pediatric pathology in Mexico. Twenty cases report from the Hospital Infantil del Estado de Sonora. *Arch Cardiol Mex* 2007;77:299-307.
11. Irani DN. Aseptic meningitis and viral myelitis. *Neurol Clin* 2008;26:635-655.
12. Takagi K, Umezawa T, Saji T, et al. Meningoencephalitis in Kawasaki disease. *No To Hattatsu* 1990;22:429-435.
13. Girish M, Subramaniam G. Infliximab treatment in refractory Kawasaki syndrome. *Indian J Pediatr* 2008;75:521-522.
14. Choueiter NF, Olson AK, Shen DD, et al. Prospective open-label trial of etanercept as adjunctive therapy for Kawasaki disease. *J Pediatr* 2010;157:960-966.
15. McCandless RT, Minich LLA, Tani LY, et al. Does abciximab promote coronary artery remodeling in patients with Kawasaki disease? *Am J Cardiol* 2010;105:1625-1628.
16. Yamazaki-Nakashimada MA, Espinosa-López M, Hernández-Bautista V, et al. Catastrophic Kawasaki disease or juvenile polyarteritis nodosa? *Semin Arthritis Rheum* 2006;35:349-354.
17. Raman V, Kim J, Sharkey A, et al. Response of refractory Kawasaki disease to pulse steroid and cyclosporine A therapy. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:635-637.
18. Sano T, Kurotobi S, Matsuzaki K, et al. Prediction of non-responsiveness to standard high-dose gamma-globulin therapy in patients with acute Kawasaki disease before starting initial treatment. *Eur J Pediatr* 2007;166:131-137.
19. Egami K, Muta H, Ishir M, et al. Prediction of resistance to intravenous immunoglobulin treatment in patients with Kawasaki disease. *J Pediatr* 2006;149:237-240.
20. Hirata S, Nakamura Y, Yanagawa H. Incidence rate of recurrent Kawasaki disease and related risk factors: from the results of nationwide surveys of Kawasaki disease in Japan. *Acta Paediatr* 2001;90:40-44.
21. Witt MT, Minich LL, Bohnsack JF, et al. Kawasaki disease: more patients are being diagnosed who do not meet American Heart Association criteria. *Pediatrics* 1999;104:E101-E105.
22. Schroh AM, Domínguez P, Laghezza LB, et al. Kawasaki disease: Heart disease during childhood. *Rev Esp Cardiol* 2006;59:387-390.
23. Cervantes-Salazar JL, Calderón-Colmenero J, García-Montes JA, et al. Kawasaki's disease, current concepts of coronary revascularization surgery in the pediatric population. *Arch Cardiol Mex* 2006;76:75-79.
24. Harada K. Intravenous gamma-globulin treatment in Kawasaki disease. *Acta Paediatr Jpn* 1991;33:805-810.
25. Kato H, Sugimura T, Akagi T, et al. Long-term consequences of Kawasaki disease. A 10- to 21-year follow-up study of 594 patients. *Circulation* 1996;94:1279-1285.
26. Furukawa T, Kishiro M, Akimoto K, et al. Effects of steroid pulse therapy on immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. *Arch Dis Child* 2008;93:142-146.
27. Lee TJ, Kim KH, Chum JK, et al. Low-dose methotrexate therapy for intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. *Yonsei Med J* 2008;49:714-716.
28. Ahn SY, Kim DS. Treatment of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease with methotrexate. *Scand J Rheumatol* 2005;34:136-139.