

# Pediatric Rheumatology Through the Kawasaki Disease Through the

## Overview of Kawasaki Disease Through the Pediatric Rheumatology: Review

Ayşenur PAÇ KISAARSLAN,<sup>a</sup>  
Betül SÖZERİ<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Pediatric Rheumatology BD,  
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Kayseri

Geliş Tarihi/Received: 26.08.2014  
Kabul Tarihi/Accepted: 01.12.2014

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Ayşenur PAÇ KISAARSLAN  
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Pediatric Rheumatology BD, Kayseri,  
TÜRKİYE/TURKEY  
aysenurkisaarslan@hotmail.com

**ÖZET** Kawasaki hastalığı akut başlayan, kendini sınırlayabilen sistemik bir vaskülitir. Hastalık ateş, non-pürülan konjonktivit, oral mukozaya ve ekstremitelerde değişiklikler, döküntü, servikal lenfadenopati ile karakterizedir. Tam klinik kriterlere göre konulmaktadır. Kawasaki hastalığının etiyojisi bilinmemektedir. Serolojik, genetik ve immünolojik çalışmalarda herhangi bir mikroorganizma saptanamasa da, enfeksiyonların sık olduğu aylarda hastalığın daha fazla görülmesi, vaskülitin çeşitli süperantijenler tarafından tetiklendiğini, belli popülasyonlarda ve kardeşlerde görülme sıklığının artması da genetik faktörleri düşündürmektedir. Çeşitli kardiyovasküler komplikasyonlara yol açabilen bu hastalıkta koroner arter değişiklikleri önemli morbidite ve mortalite sebebidir. İnkomplet Kawasaki hastalığı, tanı kriterlerini tam karşılamayan hastalarda kullanılan bir terimdir. Beş günü geçen ateşi olan ve ancak iki veya üç kriteri karşılayabilen hastalarda inkomplet KH düşünülmelidir. Bu hastalarda laboratuvar tetkikleri ile tanı desteklenmelidir. İnkomplet Kawasaki hastalığı özellikle infantlarda daha sık görülmektedir. Infantlarda ve inkomplet Kawasaki hastalarında koroner arter anevrizması riski daha yüksektir. Bu sebeple bu hastaların zamanında tanınarak tedavi edilmesi gerekmektedir. Tedavisiz vakalarda ateş, ortalama 12 gün içerisinde düşer ve hastalık kendini sınırlar. Ancak kardiyak komplikasyonlar artar. Tedavide birinci basamak olarak intravenöz immünglobulin ve Aspirin kullanılmaktadır. Dirençli vakalarda ise pulse metilprednisolon, tümör nekrozis faktör-alfa blokerleri, plazmaferez, statinler ve immünespresanlar kullanılmaktadır. Nedeni bilinmeyen ateş etiyojisinde önemli bir yeri olan Kawasaki hastalığının özellikle inkomplet formunun, kardiyak bulgular ortaya çıkmadan erken tanı ve tedavisinin morbidite ve mortaliteyi önemli ölçüde azaltacağını düşünmekteyiz. Bu çalışma, genel pediatri pratiğinde sıklıkla rastlanan Kawasaki hastalığının patogenezi ve tedavisi ile ilgili yenilikler hakkında bilgi verilmesi amacıyla hazırlanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Mukokutanöz lenf nodu sendromu; etiyojisi; tedavi

**ABSTRACT** Kawasaki disease is acute, self limiting, systemic vasculitis of childhood. The clinical features of Kawasaki disease reflect widespread inflammation of medium and small sized blood vessels. Diagnosis is based upon evidence of systemic inflammation, as evidenced by fever, in association with signs of mucocutaneous inflammation. The characteristic findings are bilateral nonexudative conjunctivitis, erythema of lips and oral mucosa, rash, extremity changes, and lymphadenopathy. The etiology of Kawasaki disease is unknown. Serological, genetic and immunological studies can not be detected in any microorganism, Kawasaki disease which is more frequent in the mouths of infectious disease, vasculitis be induced by various suggest superantigens. Also, Kawasaki disease is more common in certain populations, increasing incidence in siblings suggests that genetic factors. Kawasaki disease can cause variety cardiovascular complications that may cause significant morbidity and mortality. Incomplete Kawasaki disease is a term that is used in patients who do not meet the full diagnostic criteria. The patients had fever last five days who meet only 2 or 3 criterias should be considered incomplete Kawasaki disease. In these patients, the diagnosis should be supported by laboratory tests. Incomplete Kawasaki disease is more often in infants. Also infants, and incomplete patients carry a higher risk of coronary artery aneurysms. Therefore incomplete patients should be recognized and treated earlier. Untreated cases is self-limiting and their temperature falls an average of 12 days, but cardiac complications increase. The first step in treatment is used in intravenous immunoglobulin and Aspirin. Pulse methylprednisolone, tumor necrosis factor alpha blockers, plasmapheresis, statins and immunosuppressants have been used in resistant patients. Kawasaki disease especially incomplete form is important role in the etiology of fever of unknown origin. Therefore early diagnosis and treatment before cardiac symptoms significantly reduce morbidity and mortality suggest that. This review was prepared to assess pathogenesis and new treatment strategies of Kawasaki disease.

**Key Words:** Mucocutaneous lymph node syndrome; etiology; therapy

**K**awasaki hastalığı akut başlayan, kendini sınırlayabilen sistemik bir vaskülitir. 1967 yılında Dr. Tomisaku Kawasaki tarafından tarif edilmiştir.<sup>1</sup> Ateş, nonpürülan konjonktivit, oral mukoza ve ekstremitelerde değişiklikleri, polimorfizm gösteren döküntü ve servikal lenfadenopati ile karakterizedir. Koroner arter değişiklikleri önemli morbidite ve mortalite sebebi olan hastalığın tanısı hâlen klinik ölçütlere göre konulmaktadır.

## EPİDEMİYOLOJİ

Kawasaki hastalığı Doğu Asya'da ve dünyanın çeşitli yerlerinde yaşayan Doğu Asyalılarda daha fazla görülmektedir. Japonya'daki insidansı 100.000'de 240, Taiwan'da 69, Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde 20, İngiltere'de 8, İsrail'de 5 olarak bildirilmektedir.<sup>2-6</sup> Ülkemizde yapılan çalışmada ise hastalığın insidansı %9 olarak saptanmıştır.<sup>7</sup>

Hastaların %85'i beş yaşın altındadır, en sık iki yaş civarında görülmektedir.<sup>3,8</sup> Erkeklerde daha siktir, erkek:kız oranı 1,36:1-1,62:1 arasında değişmektedir. Hastanın kardeşinde gelişme riski 10 kat, aynı kişide tekrarlama riski ise iki kat artmıştır.<sup>9,10</sup> Sıklığı mevsimsel değişkenlik göstermekte; özellikle kış, daha nadiren yaz mevsiminde artmaktadır.<sup>2</sup>

## ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ

Kawasaki hastalığının etiyolojisi hâlen bilinmemektedir. Hastalığın epidemiyolojik ve klinik özellikleri enfeksiyon ajanları ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir.<sup>11,12</sup> Serolojik, genetik ve immünojenik çalışmalarda herhangi bir mikroorganizma saptanamasa da, enfeksiyonların sık olduğu aylarda hastalığın daha fazla görülmesi, vaskülitin çeşitli süperantijenler tarafından tetiklendiğini düşündürmektedir.<sup>13</sup> Süperantijenler, antijen sunan hücrelere [antigen presenting cells (APC)] gerek kalmaksızın özellikle T-V $\beta$  hücrelerin yoğun bir şekilde uyarılmasına neden olmaktadır. Bu hücreler vaskülit ve anevrizma gelişiminden sorumlu tutulmaktadır. "Toll like" reseptörlerin (TLR)-özellikle TLR2-koroner arterlerde yoğun olarak saptanması ve TLR2 defekti bulunan farelerde süperantijenlerle Kawasaki hastalığının geliştirilememesi, hastalığın patogenezinde doğal immün

yanıtın da önemli bir rolü olduğunu göstermektedir.<sup>14</sup>

Kawasaki hastalığı orta büyüklükteki arterlerin, özellikle koronerlerin etkilendiği sistemik bir vaskülitir. Damarlardaki hasarlanma inflamatuvar hücrelerin vasküler dokuyu infiltre etmeleri sonucu gelişir. Bu inflamatuvar hücreler; nötrofiller, özellikle CD8 T-lenfositler, eozinofiller, immünglobulin (Ig) A sekrete eden plazma hücreleri ve makrofajlardır.<sup>15</sup> Ateşin belirgin olduğu ilk iki haftalık dönemde, arter duvarlarında doğal immün yanıtın göstergesi olan nötrofilik hücre infiltrasyonu görülür.<sup>16,17</sup> Hastalığın bu döneminde adrenomedullin, granacalcin ve granülin gibi gen ekspresyonları yüksek olarak saptanır. Bu transkripsiyon faktörleri zamanla azalırken, kazanılmış immün yanıtın göstergesi olan CD8 ve natural killer (NK) hücreleri artış gösterir.<sup>18</sup> Arterlerde, plazma hücrelerinin ürettiği oligoklonal antikorlar saptanmıştır. IgA sekrete eden plazma hücrelerinin respiratuvar sistem ve arterlerde tespit edilmesi, etiyolojik ajanın solunum yolu ile girdiğini ve kan yoluyla arteriyel sistemi, özellikle koronerleri etkilediğini düşündürmektedir.<sup>19</sup>

Kawasaki hastalığında antiendotelial hücre antikorları, antinötrofil sitoplazma antikorları gibi hümmoral faktörler de değerlendirilmiştir.<sup>20</sup> Tümör nekrozis faktör alfa (TNF- $\alpha$ ), interlökin (IL) 6 ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi büyüme faktörlerinin serum düzeyleri yüksek olarak saptanmıştır.<sup>21,22</sup>

Kawasaki hastalığının belli popülasyonlarda daha yaygın görülmesi, kardeşlerde görülme sıklığının artması genetik faktörleri düşündürmektedir. HLA genlerinden *B5*, *B44*, *Bw51*, *DR3* ve *DRB3\*0301* beyaz ırkta, *Bw54*, *Bw15* ve *Bw35* Japonlarda, *Bw51* Yahudilerde hastalık ile ilişkili bulunmuştur.<sup>23</sup> İnositol 1,4,5-trifosfat 3-kinaz C (ITPKC), mannoz bağlayıcı lektin (MBL), anjiyopoeitin 1 (ANGPT1), VEGF A gibi çeşitli genlerin polimorfizmlerinin Kawasaki hastalığı riskini artırdığı düşünülmektedir.<sup>24-26</sup>

## KLİNİK BULGULAR

Tedavi edilmemiş Kawasaki hastalığında klinik bulgular üç fazda seyredir. Akut febril dönem 10-

14 gün sürer. Ardından iki-dört hafta süren subakut dönem gelir. Aylar ve yıllarca süren sonraki dönem ise iyileşme periyodudur (Şekil 1).<sup>27</sup>

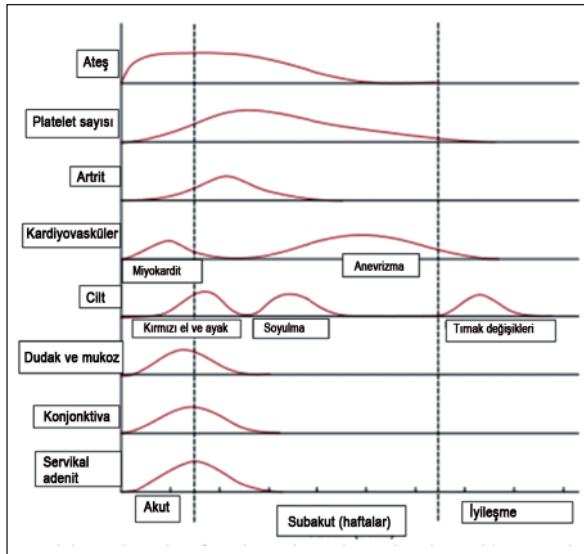
### Kawasaki hastalığının tanı ölçütleri:<sup>28</sup>

Nedeni açıklanamayan ve beş günü geçen ateş varlığında aşağıdaki klinik ölçütlerin dördünün karşılanması durumunda tanı konulur.

1. Bilateral konjonktival kanlanma (%90),
2. Orofarengeal mukoz membran değişiklikleri: Kırmızı ve/veya çatlak dudaklar, çilek dili, hiperemik farenks (%80-90),
3. Periferik ekstremitte değişiklikleri: Akut dönemde el ve ayaklarda eritem ve/veya ödem, iyileşme döneminde ise periungal soyulma (%50-85),
4. Özellikle gövdede belirgin polimorf döküntü (%70-90),
5. Çapı 1,5 cm'yi geçen servikal lenfadenopati (%50).

**Ateş:** Hastalığın en önemli bulgusudur. Ateş 40°C'ye ulaşır, çoğunlukla 38,5°C'nin üzerinde sebat eder ve antipiretiklere dirençlidir. Beş tam günü geçen, nedeni açıklanamayan ateş olgularında Kawasaki hastalığı düşünülmelidir. Özellikle infantlarda bazen ateş intermitent olabilir.<sup>29</sup>

**Konjonktivit:** Bilateral nonpürülan konjonktivit hastaların %90'ında akut dönemde saptanır.



ŞEKİL 1: Kawasaki Hastalığının akut, subakut ve iyileşme dönemlerindeki klinik bulgular (Kaynak 27'den adapte edilmiştir).

Hastalar anterior üveit nedeni ile çoğunlukla fotofobiktirler. Oküler inflamasyon spesifik tedavi gerektirmeksizin sekel bırakmadan iyileşir.<sup>30</sup>

**Mukozit:** Kırmızı çilek dili, kabarmış papillalar ve kırmızı çatlak dudaklar hastalığın tipik bulgularıdır (Resim 1a). Vezikül, ülser, eksüdatif tonsil varlığında viral veya bakteriyel enfeksiyonlar düşünülmelidir.<sup>31</sup>

**Döküntü:** Kawasaki hastalığında döküntü polimorfiktir. Tipik olarak perianal bölgeden eritem ve deskuamasyon ile başlar, gövde ve ekstremitelerde maküler, morbiliform, hedef şeklinde lezyonlar ile devam eder (Resim 1b, c). Veziküler, büllöz lezyonlar ve kaşıntı nadirdir. Hastalık öncesinde psöriyazis tanısı konulmamış hastalarda psöriyatik döküntüler tetiklenebilir.<sup>32</sup>

**Ekstremitte değişiklikleri:** Akut dönemde el ve ayak tabanında ödem ve eritem belirgindir. İyileşme döneminde ise periungal bölgeden başlayan soyulma görülür (Resim 1d).<sup>33</sup>

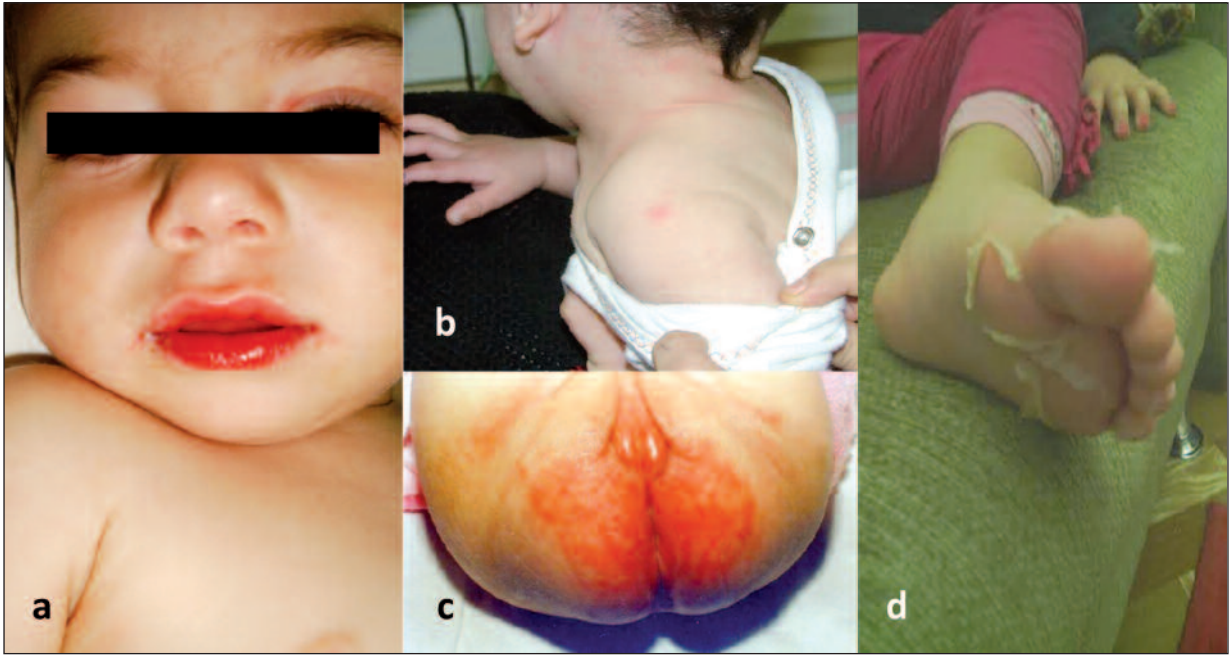
**Artrit:** %7,5-25 oranında görülebilen bulgudur. Çoğunlukla büyük eklemleri tutar, oligo veya poliartiküler tutulum olabilir. Oldukça ağrılıdır, intravenöz immünglobulin (IVIg) ve Aspirin tedavisine iyi yanıt verir, sekel bırakmadan iyileşir.<sup>34</sup>

**Lenfadenopati:** Servikal lenfadenopati en az görülen bulgudur, hastaların %50-75'inde saptanmaz.<sup>35</sup> Yaygın lenfadenopati veya hepatosplenomegali varlığında alternatif tanıları değerlendirilmelidir.

## DİĞER KLİNİK BULGULAR

### Kardiyak Bulgular

Kardiyovasküler bulgular tanı ölçütleri içinde yer almamakla beraber, tanıyı desteklemek amacıyla kullanılmaktadır. Akut dönemdeki kardiyak bulgular, ateşle korele olmayan taşikardi, hiperdinamik perikardiyum ve gallop ritmidir. Hastaların çoğu anemik ve ateşli olduklarından masum üfürüm duyulabilir. Ancak dörtte birinde apekte mitral kapak regürjasyonuna bağlı üfürüm de duyulabilir. Akut dönemde saptanan mitral regürjasyon, valvülite veya iskemik kalp hastalığı ile beraber papiller kas disfonksiyonuna bağlı olabilir.



**RESİM 1:** a. Kırmızı ve çatlak dudaklar, b. BCG skarı etrafında kızarıklık, c. Perianal bölgede eritem, d. Periungal soyulma (Resimler Prof.Dr. Özgür Kasapçopur'un arşivinden alınmıştır).  
(Renkli hal için Bkz. <http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/pediatric-dergisi/1300-0381/>)

Hastalar nadiren akut fulminan viral miyokorditi taklit eden düşük kardiyak “output” ve şok ile baş vurabilirler.<sup>36</sup>

Hastalığın geç kardiyak bulguları koroner arter anevrizması (KAA) ile ilgilidir. Ciddi koroner hastalığı sıklıkla asemptomatiktir.<sup>37</sup> Çocukluk döneminde tanı alamamış Kawasaki hastaları, erişkin dönemde miyokard iskemisi tanısı alabilir. KAA, ekokardiyografi ile en erken, ateş başlangıcından yedi gün sonra saptanabilir. Tedavi edilmiş 100 hastanın retrospektif değerlendirmesinde, %43'ünün ilk ekokardiyografisinde koroner arter anomalisi olduğu saptanmış, bu hastaların %13'ünde ise KAA gelişmiştir.<sup>38</sup> Tedavi edilmemiş hastalarda ise KAA riski %25 olarak değerlendirilmektedir.<sup>27</sup>

KAA için en önemli risk, faktörleri tanınan ve IVIg tedavisinin gecikmesidir. Diğer risk faktörleri ise; hastalığın bir yaş altında ve dokuz yaş üzerinde ortaya çıkması, erkek cinsiyeti etkilemesi, ateşli dönemin uzun sürmesi, IVIg tedavisine yanıt alınmaması, laboratuvar bulgularında; hemoglobin/hematokrit, serum albumini, serum sodyumu ve İgG seviyelerinin düşmesi, alanin aminotransferaz (ALT), C-reaktif protein (CRP), sedimentasyon ve

IL-6, 8 düzeylerinin yükselmesi, genetik olarak; matriks metalloproteinaz (MMP) ve endotelial büyüme faktörleri ile birlikte reseptör polimorfizmi şeklinde sıralanabilir.<sup>39-43</sup>

#### Diğer Klinik Bulgular

Aseptik menenjit ve buna bağlı baş ağrısı, üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları, sensörinöral işitme kaybı, karın ağrısı, diyare, safra kesesi hidropsu, hematüri, proteinüri, piyüri, skrotal şişlik ve ağrı, Bacillus Calmette-Querin (BCG) skarında kızarıklık ve kabuklanma görülebilir (Resim 1b).

#### LABORATUVAR BULGULARI

Kawasaki hastalığı, sistemik inflamasyon bulguları ile karakterizedir. CRP, sedimentasyon ve nötrofil sayısı artmıştır, toksik granülasyon mevcuttur. Lenfosit hâkimiyeti ise viral hastalığı düşündürmelidir. Trombosit sayısı genellikle hastalığın ikinci haftasında yükselir. Nadiren, koagülopatiye bağlı olarak trombositler düşebilir, bu hastalarda KAA riski artmıştır, morbidite ve mortalitesi yüksektir.<sup>44</sup> Hemoglobin düzeyi ise ikinci haftada düşer. Normositik, normokromik bir anemi gelişir.

Karaciğer fonksiyonları bozulabilir ve kolestaz bulguları ortaya çıkabilir.<sup>45</sup> Serum sodyumu düşebilir ve gelişen hiponatremi KAA gelişme riskini artırır.<sup>40</sup> Lipid profilinde; trigliserid ve LDL düzeylerinde yükselme, HDL seviyesinde düşme görülebilir.<sup>46</sup> İdrarda piyüri saptanabilir. Bu piyüri üretra kaynaklı olup, hücreler mononükleer karakterdedir ve stikle lökosit esteraz reaksiyonu vermezler.<sup>47</sup>

Serebrospinal sıvıda şeker ve protein seviyeleri normal iken, mononükleer hücre pleositozu görülebilir.<sup>48</sup> Sinovyal sıvıda ise 125-300 bin/mm<sup>3</sup> nötrofil karakterli hücre saptanabilir.<sup>49</sup>

## İNKOMPLET (ATİPİK) KAWASAKI HASTALIĞI

Hastalığın tanı ölçütlerini tam karşılamayan hastalarda kullanılan bir terimdir ve “inkomplet Kawasaki hastalığı” terimi tercih edilmektedir. Söz konusu durum hastalığın değişik formlarını değil, ölçütlerin karşılanamamasını ifade etmektedir.<sup>36</sup> İnkomplet Kawasaki hastalığı insidansı tam olarak bilinmemekle birlikte, yapılan çalışmalarda %10 civarında olduğu bildirilmektedir. Altı aydan küçük infantlarda insidansın daha yüksek olduğu

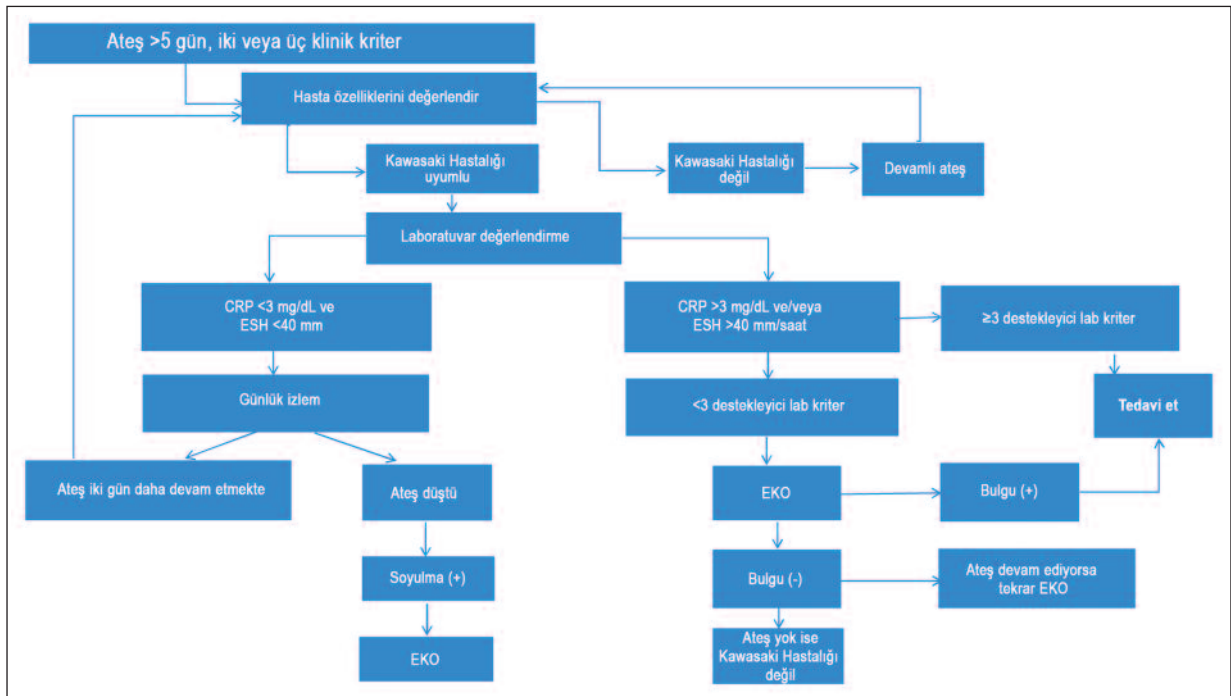
düşünülmektedir.<sup>50</sup> Beş günün üzerinde ateşi olan, ancak ölçütlerden iki veya üçünü karşılayabilen hastalarda inkomplet Kawasaki hastalığı düşünülmelidir. Bu hastalarda laboratuvar tetkikleri ile tanı desteklenmelidir.

### Destekleyici laboratuvar tetkikleri:

1. Akut faz reaktanlarında artış (CRP $\geq$ 3,0 mg/dL ya da sedimentasyon $\geq$ 40 mm/saat),
2. WBC $\geq$ 15.000/mm<sup>3</sup>,
3. Normositik, normokromik anemi,
4. Piyüri,
5. Serum ALT $\geq$ 50 U/L,
6. Serum albumin  $\leq$ 3 g/dL,
7. Trombosit sayısı yedinci günden sonra  $\geq$ 450.000/mm<sup>3</sup>.

Amerikan Kalp Akademisi [American Heart Association (AHA)] ve Pediatri Akademisi [American Academy of Pediatrics (AAP)] inkomplet Kawasaki hastalığı tanısı için bir algoritma önermiştir (Şekil 2).

Bu algoritmaya göre; ateş süresi beş günün geçen, iki veya üç klinik ölçütü karşılayan hastada,



ŞEKİL 2: Amerikan Kalp Akademisi ve Amerikan Pediatri Akademisinin inkomplet Kawasaki hastalığında önerdiği tanı algoritması.

CRP ve sedimentasyon yüksek saptanırsa, destekleyici laboratuvar tetkiklerinden üç ve daha fazlasının bulunması veya ekokardiyografik değerlendirilmede koroner arter anomalisi saptanması durumunda tedavi başlanmalıdır. İnkomplet Kawasaki hastalığı özellikle infantlarda daha sık görülmektedir. Hastalığa yakalanan infantlar ve inkomplet Kawasaki hastaları aynı zamanda daha yüksek KAA riski taşımaktadır.<sup>51</sup> Bu sebeple inkomplet Kawasaki hastalığının zamanında tanınarak, tedavi edilmesi gerekmektedir.

## AYIRICI TANI

Hastalığın klinik olarak eksüdatif konjonktivit, eksüdatif farenjit, ağız içi lezyonlar, büllöz ve veziküller döküntü ve jeneralize lenfadenopati ile seyreden hastalıklardan ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Hastalığa aynı anda enfeksiyon da eşlik edebilir, böyle bir beraberlik durumunda tanı koymak zorlaşmakta ve KAA riski de artmaktadır.<sup>52</sup>

Ayrıcı tanıda kızamık, ekovirüs, adenovirüs ve Epstein-Barr virüs (EBV) enfeksiyonları, stafilokoksik toksik şok sendromu, streptokok toksinine bağlı kızıl ve streptokoksik toksik şok sendromu, kayalık dağlar ateşi, leptospiroz, Stevens-Johnson sendromu ve serum hastalığı, sistemik juvenil idiyopatik artritis ve civa zehirlenmesi değerlendirilmelidir.

## TEDAVİ

Hastalığın ilk 7-10 gün içerisinde tedavi edilmesi, morbidite ve mortalitenin azaltılması için oldukça önemlidir. Kawasaki hastalığı ve inkomplet Kawasaki hastalığı tanısı konulan tüm hastalar tedavi edilmelidir.<sup>53</sup> Tedavisiz olgularda ortalama 12 gün içerisinde ateş düşer ve hastalık kendini sınırlar. Ancak, kardiyak komplikasyonlar artar.

Başlangıç tedavisinde 2 g/kg IVIg tek doz olarak 8-12 saatte infüze edilmelidir. Aspirin 80-100 mg/kg/gün (maksimum: 4 g/gün) dört doza bölünmüş şekilde başlanmalıdır.<sup>36</sup>

## İNTRAVENÖZ İMMÜNGLOBULİN

IVIg tedavisinin etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Ateşi ve akut faz reaktanlarını düşürerek genel bir antiinflamatuvar etki oluşturmak-

tadır. Olası etki mekanizmaları; sitokin seviyelerini ve üretimini dengelemek, bakteriyel süperantijenleri veya diğer etiyolojik ajanları nötralize etmek, supresör T-hücrelerin aktivitesini artırmak, antikor sentezini azaltmak, antiidiyopatik antikor sağlamak şeklinde sıralanabilir.<sup>36</sup> IVIg tedavisi koroner arter anomalisi gelişme riskini azaltmakla kalmaz, aynı zamanda miyokard kontraktilesindeki azalmayı ve lipoprotein profilindeki bozulmaları da düzeltir.<sup>46,54</sup>

Tedavinin etkinliği ilk 10 gün içerisinde yüksek olsa da, AHA ve AAP, IVIg tedavisinin ilk 10 günden sonra tanı almış, ateşi devam eden ve başka bir neden bulunamayan, anevrizması olan ya da sistemik inflamasyon bulguları devam eden hastalara da verilmesini önermektedir.<sup>36</sup>

## ASPIRİN

Antiinflamatuvar ve antiagregan etkisi nedeni ile kullanılmaktadır. Doz 80-100 mg/kg/gün'den, ateş düştükten 48 saat sonra 3-5 mg/kg/gün'e inilmelidir. Bu dozda, akut faz reaktanları normal seviyelere düşünceye kadar devam edilmelidir. Aspirin KAA saptanmasa bile hastalığın başlangıç zamanından itibaren iki ay boyunca verilmelidir. KAA olan ve Aspirin tedavisi alan hastalarda, antiagregan etkinin bloke olması nedeni ile ibuprofen kullanımından kaçınılmalıdır.<sup>55</sup>

## DİRENÇLİ KAWASAKİ HASTALIĞI

IVIg tedavisinin bitiminden 36 saat sonra ateşin tekrarlaması veya halen devam etmesi durumunda dirençli Kawasaki hastalığı düşünülmelidir. Bu süreden önceki ateş yükselmeleri verilen medikasyon, araya giren bir enfeksiyon veya artritle ilişkili olabilir. Orta derecede ateş yükselmeleri dahi vaskülitin aktive olduğunu ve koroner arter hasarının devam ettiğini göstermektedir. Böyle hastalarda, IVIg tedavisine yanıt verenlere göre KAA riski dokuz kat artmaktadır.<sup>56</sup> Dirençli hastalık insidansı %10-20 arasında değişmektedir.<sup>57</sup> Japonya'da dirençli Kawasaki hastalığını öngörmek amaçlı yapılmış çeşitli skorum sistemlerinin sensitivite ve spesifisiteyi geniş bir aralık göstermekte olup, bu skorum sistemlerinin diğer toplumlar için uygun olup olmadığı henüz bilinmemektedir.<sup>41,57-59</sup> Çalışmalarda

dirençli Kawasaki hastalığı için öngörülen risk faktörleri;

1. Küçük yaş, özellikle bir yaş altı hastalar,
2. Erken tanınması ve tedavinin dördüncü günden önce verilmesi: Burada kast edilen, hastalığın klinik bulgularının ilk günlerde ortaya çıkması ve kliniğin şiddetli olmasıdır,<sup>58</sup>
3. CRP yüksekliği (8-10 mg/dL),
4. Aspartat aminotransferaz (AST) ve ALT yüksekliği,
5. Trombosit sayısının <300.000 olması,
6. Bant nötrofil artışı,
7. Serum Na<133 mEq/L ve serum albumin değerinin düşük olması olarak değerlendirilmiştir.<sup>41,57-61</sup>

IVIg direncinin nedeni tam olarak açıklanamasa da, dolaşımda artmış platelet aktive edici faktör gibi inflamatuvar mediyatörler sorumlu tutulmaktadır.<sup>62</sup>

Ateşin 36. saatten sonra devam etmesi durumunda, dirençli hastalık ayırıcı tanısında verilen IVIg tedavisine bağlı ateş ve makrofaj aktivasyon sendromu akılda tutulmalıdır.<sup>63,64</sup> Eğer Kawasaki hastalığının bulguları üç-dört hafta gibi uzun süreler devam ediyorsa sistemik juvenil idiyopatik artrit (JIA) ve poliartritis nodoza (PAN) alternatif tanımlar olarak düşünülmelidir.

Ateşin devam etmesi durumunda, etiolojide başka bir etken bulunamadıysa, dirençli hastalık tedavisinde tekrar 2 g/kg IVIg verilmesi önerilmektedir.<sup>10,36</sup> Kümülatif dozun 4 g/kg'ın üzerine çıkılması etkisiz bulunmakta ve önerilmemektedir.

İkinci IVIg uygulamasına rağmen ateşin devamı ve yine başka etiyojik faktör bulunamaması durumunda diğer tedavi seçenekleri gündeme gelmektedir.<sup>65</sup>

## GLUKOKORTİKÖİD

Glukokortikoid tedavi pulse-metilprednizolon şeklinde, 30 mg/kg dozda günde bir kez iki saati geçen infüzyon süresi ile ateş düşünceye ve mukokutanöz

semptomlar gerileyene kadar veya üç gün süreyle verilmelidir. Yapılan çalışmalarda steroid tedavisi ile ateş ve klinik semptomların gerilemesinde oldukça iyi sonuçlar elde edilmekle beraber, KAA gelişmesi riskini önlemekte fark saptanamamıştır.<sup>66-71</sup>

Japonya'da yapılan RAISE çalışmasında Kobayashi skorlamasına göre şiddetli Kawasaki hastalığı tanısı alan ve IVIg, Aspirin, steroid tedavisi verilen bir grup hastada ise KAA gelişme riski, steroid kullanılmayan gruba göre oldukça düşük bulunmuştur.<sup>72</sup>

## Tümör Nekrozis Faktör-Alfa Blokerleri

**İnfliksımab:** TNF-α bağlayan monoklonal antitokordur. İlk doz IVIg tedavisine yanıt vermeyen hastalarda 5 mg/kg dozda uygulanmıştır.<sup>73</sup> Klinik olarak yanıt alınmakla beraber, KAA açısından ikinci doz IVIg verilen hasta grubu ile fark saptanamamıştır.<sup>74</sup> Henüz sınırlı sayıda çalışma bulunduğundan primer tedavi protokolünde yer almamaktadır.<sup>75,76</sup>

**Etanercept:** TNF-α ve reseptörüne bağlanarak blokaj yapan rekombinant bir proteindir. Kawasaki hastalığında kullanımı olgu sunumları boyutundadır.<sup>77</sup>

**Pentoksifilin:** TNF-α messenger RNA transkripsiyonunu engelleyen bir metil ksantin bileşenidir. Daha çok periferik damar hastalıklarında kullanılmaktadır. Kawasaki hastalığında kullanımı ile ilgili bilgiler sınırlıdır.<sup>78</sup>

**Plazmaferez:** Genel olarak akut inflamatuvar durumlarda etkili bir yöntemdir. Ancak bu tedavi yöntemi Kawasaki hastalığında iki doz IVIg, PMP ve infliksımab tedavisine rağmen aktif vaskülit devam eden hastalarda düşünülebilir.<sup>36</sup>

**Diğer tedaviler:** Siklofosfamid, siklosporin, ritüksımab, tosilizumab, antioksidanlar ve nötrofil elastaz inhibitörleri dirençli Kawasaki hastalığı tedavisinde yeni gündeme gelen tedavi seçenekleridir.<sup>79-83</sup>

## KOMPLİKASYONLAR

Komplikasyonlar kardiyovasküler hastalıkla ilişkilidir. Akut dönemde nadiren görülebilen kalp yet-

mezliği, miyokardiyal inflamasyon ile ilişkilidir ve rutin tedaviye oldukça iyi yanıt verir. İkinci haftadan sonra görülebilen yeni bir miyokardiyal disfonksiyon ise iskemi veya infarkt sonucu gelişebilir. Şiddetli Kawasaki hastalığında görülen koroner oklüzyon, miyokard infarktüsü ve aritmi şeklinde bulgu verebilir. Santral veya periferik trombüs gelişmesi durumunda ise antikoagülan tedaviye trombolitik tedavi eklemek gerekebilir.<sup>36</sup>

## PROGNOZ

Mortalite %0,1-0,3 olarak bildirilmektedir. Mortalite hastalığın ilk iki ayında artış göstermekte, bu dönemden sonra normal popülasyonla aynı seviyelere inmektedir.<sup>84</sup>

Morbiditeyi belirleyen en önemli faktör KAA'dır. İlk iki aylık dönemde kardiyovasküler anomali tespit edilmeyen hastalar 10-21 yıl süreyle asemptomatik kalmaktadır.<sup>84</sup> Ancak, bugün için hastalığın uzun dönem etkileri bilinmemektedir.

Hastalık nüüsü Japonya'da 1.000'de 6,9 olarak bildirilmiştir.<sup>7</sup> En sık hastalığın ilk 12 ayında görülür. Bu hastalar KAA gelişme riski yüksek olduğundan, özellikle agresif tedavi edilmelidir.<sup>85,86</sup>

## İZLEM

Ekokardiyografik inceleme ilk iki hafta içinde yapılmalı ve dört-altı hafta sonra tedavi etkinliğinin gözlenmesi için tekrarlanmalıdır. İzlem, KAA boyutuna göre AHA ve AAP verilerine göre planlanmalıdır (Tablo 1).<sup>36</sup>

**Fiziksel aktivite:** Kawasaki hastalığı olanlar birkaç hafta boyunca kendilerini iyi hissetmez ve aktivitelerini kısıtlarlar. Hareket kısıtlaması miyokardiyal fonksiyonlar, anevrizma boyutu ve tromboz riskine göre pediatrik kardiyolog ile konsülte edilerek belirlenmelidir.<sup>36</sup>

## AŞILAMA

IVIG alan hastalarda canlı aşılarda 11 ay süre ile ertelenmelidir. Kızamık salgını veya karışılma durumunda aşı yapılabilir, ancak 11 ay sonra tekrarlanmalıdır. Diğer aşılarda şemada değişiklik yapılmasına gerek yoktur. Uzun dönem aspirin kullanacak bu çocuklarda influenza aşılması olası reye sendromu nedeniyle önerilmektedir. Aynı sebeple bu çocuklarda suçiçeği aşılması da son 11 ayda IVIG alsalar da önerilmektedir.<sup>87</sup>

**TABLO 1:** Kawasaki hastalığı risk gruplarına göre izlem çizelgesi.

Risk seviyesi	Bulgu	Farmakolojik tedavi	Fiziksel aktivite kısıtlaması	İzlem
1	KA değişikliği yok	İlk 6-8 hafta sonrasında gerekli değil	İlk 6-8 hafta sonrasında gerekli değil	5 yılda bir riski değerlendirir
2	Geçici KA ektazisi	İlk 6-8 hafta sonrasında gerekli değil	İlk 6-8 hafta sonrasında gerekli değil	3-5 yılda bir riski değerlendirir
3	Bir adet küçük-orta KA anevrizması	Anevrizma gerileyene kadar düşük düz Aspirin	<11 yaşta ilk 6-8 hafta sonrasında gerekli değil, 11-20 yaş arası kardiyak değerlendirmeye göre	Yıllık değerlendirme
4	≥ 1 büyük veya dev anevrizma veya aynı KA'da multipl veya kompleks anevrizma (obstrüksiyon yok)	Uzun dönem antiagregan ve varfarin veya düşük molekül ağırlıklı heparin (LMWH)	Kanamaya eğilim olduğundan yakın dövüş sporları sakıncalı, diğer fiziksel aktiviteler kardiyak değerlendirmeye göre yapılmalıdır	Yılda iki kez
5	KA obstrüksiyonu mevcut	Uzun dönem antiagregan ve varfarin veya LMWH, gerekirse beta-bloker	Kanamaya eğilim olduğundan yakın dövüş sporları sakıncalı, diğer fiziksel aktiviteler kardiyak değerlendirmeye göre yapılmalıdır	Yılda iki kez

KA: Koroner arter.



## KAYNAKLAR

- Kawasaki T. [Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children]. *Arerugi* 1967;16(3):178-222.
- Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, Sadakane A, Chihara I, Aoyama Y, et al. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Japan: results of the 2007-2008 nationwide survey. *J Epidemiol* 2010;20(4):302-7.
- Huang WC, Huang LM, Chang IS, Chang LY, Chiang BL, Chen PJ, et al. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Taiwan, 2003-2006. *Pediatrics* 2009;123(3):e401-5.
- Holman RC, Belay ED, Christensen KY, Folkema AM, Steiner CA, Schonberger LB. Hospitalizations for Kawasaki syndrome among children in the United States, 1997-2007. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29(6):483-8.
- Harnden A, Mayon-White R, Perera R, Yeates D, Goldacre M, Burgner D. Kawasaki disease in England: ethnicity, deprivation, and respiratory pathogens. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28(1):21-4.
- Bar-Meir M, Haklai Z, Dor M. Kawasaki disease in Israel. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30(7):589-92.
- Ozen S, Bakkaloglu A, Dusunsel R, Soylemezoglu O, Ozaltin F, Poyrazoglu H, et al.; Turkish Pediatric Vasculitis Study Group. Childhood vasculitides in Turkey: a nationwide survey. *Clin Rheumatol* 2007;26(2):196-200.
- Yanagawa H, Yashiro M, Nakamura Y, Kawasaki T, Kato H. Epidemiologic pictures of Kawasaki disease in Japan: from the nationwide incidence survey in 1991 and 1992. *Pediatrics* 1995;95(4):475-9.
- 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(1):40-4.
- Uehara R, Yashiro M, Nakamura Y, Yanagawa H. Kawasaki disease in parents and children. *Acta Paediatr* 2003;92(6):694-7.
- Takahashi K, Oharaseki T, Yokouchi Y. Pathogenesis of Kawasaki disease. *Clin Exp Immunol* 2011;164(Suppl 1):20-2.
- Burgner D, Harnden A. Kawasaki disease: what is the epidemiology telling us about the etiology? *Int J Infect Dis* 2005;9(4):185-94.
- Brogan PA, Shah V, Klein N, Dillon MJ. Vbeta-restricted T cell adherence to endothelial cells: a mechanism for superantigen-dependent vascular injury. *Arthritis Rheum* 2004;50(2):589-97.
- Lin IC, Kuo HC, Lin YJ, Wang FS, Wang L, Huang SC, et al. Augmented TLR2 expression on monocytes in both human Kawasaki disease and a mouse model of coronary arteritis. *PLoS One* 2012;7(6):e38635.
- Jennette JC, Falk RJ. The role of pathology in the diagnosis of systemic vasculitis. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25(1 Suppl 44):S52-6.
- Naoe S, Takahashi K, Masuda H, Tanaka N. Kawasaki disease. With particular emphasis on arterial lesions. *Acta Pathol Jpn* 1991;41(11):785-97.
- Popper SJ, Shimizu C, Shike H, Kanegaye JT, Newburger JW, Sundel RP, et al. Gene-expression patterns reveal underlying biological processes in Kawasaki disease. *Genome Biol* 2007;8(12):R261.
- Brown TJ, Crawford SE, Cornwall ML, Garcia F, Shulman ST, Rowley AH. CD8 T lymphocytes and macrophages infiltrate coronary artery aneurysms in acute Kawasaki disease. *J Infect Dis* 2001;184(7):940-3.
- Rowley AH, Shulman ST, Spike BT, Mask CA, Baker SC. Oligoclonal IgA response in the vascular wall in acute Kawasaki disease. *J Immunol* 2001;166(2):1334-43.
- Savage CO, Tizard J, Jayne D, Lockwood CM, Dillon MJ. Antineutrophil cytoplasm antibodies in Kawasaki disease. *Arch Dis Child* 1989;64(3):360-3.
- Lin CY, Lin CC, Hwang B, Chiang B. Serial changes of serum interleukin-6, interleukin-8, and tumor necrosis factor alpha among patients with Kawasaki disease. *J Pediatr* 1992;121(6):924-6.
- Yasukawa K, Terai M, Shulman ST, Toyozaki T, Yajima S, Kohno Y, et al. Systemic production of vascular endothelial growth factor and fms-like tyrosine kinase-1 receptor in acute Kawasaki disease. *Circulation* 2002;105(6):766-9.
- Huang Y, Lee YJ, Chen MR, Hsu CH, Lin SP, Sung TC, et al. Polymorphism of transmembrane region of MICA gene and Kawasaki disease. *Exp Clin Immunogenet* 2000;17(3):130-7.
- Biezeveld MH, Geissler J, Weverling GJ, Kuipers IM, Lam J, Ottenkamp J, et al. Polymorphisms in the mannose-binding lectin gene as determinants of age-defined risk of coronary artery lesions in Kawasaki disease. *Arthritis Rheum* 2006;54(1):369-76.
- Kao AS, Getis A, Brodine S, Burns JC. Spatial and temporal clustering of Kawasaki syndrome cases. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27(11):981-5.
- Yanagawa H, Nakamura Y, Ojima T, Yashiro M, Tanihara S, Oki I. Changes in epidemic patterns of Kawasaki disease in Japan. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18(1):64-6.
- Sundel RP, Petty RE. Kawasaki disease. In: Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, eds. *Textbook of Pediatric Rheumatology*. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders; 2011. p.508.
- Ozen S, Ruperto N, Dillon MJ, Bagga A, Barroon K, Davin JC, et al. EULAR/PreS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. *Ann Rheum Dis* 2006;65(7):936-41.
- Leung DY. The potential role of cytokine-mediated vascular endothelial activation in the pathogenesis of Kawasaki disease. *Acta Paediatr Jpn* 1991;33(6):739-44.
- Smith LB, Newburger JW, Burns JC. Kawasaki syndrome and the eye. *Pediatr Infect Dis J* 1989;8(2):116-8.
- Burns JC, Mason WH, Glode MP, Shulman ST, Melish ME, Meissner C, et al. Clinical and epidemiologic characteristics of patients referred for evaluation of possible Kawasaki disease. United States Multicenter Kawasaki Disease Study Group. *J Pediatr* 1991;118(5):680-6.
- Ergin S, Karaduman A, Demirkaya E, Bakkaloglu A, Ozkaya O. Plaque psoriasis induced after Kawasaki disease. *Turk J Pediatr* 2009;51(4):375-7.
- Wang S, Best BM, Burns JC. Periungual desquamation in patients with Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28(6):538-9.
- Gong GW, McCrindle BW, Ching JC, Yeung RS. Arthritis presenting during the acute phase of Kawasaki disease. *J Pediatr* 2006;148(6):800-5.
- Suna RY, Ng YM, Choi KC, Mok GC, Cheng YW, Ho MH; Hong Kong Kawasaki Disease Study Group. Lack of association of cervical lymphadenopathy and coronary artery complications in Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25(6):521-5.
- Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, Burns JC, et al.; Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease; Council on Cardiovascular Disease in the Young; American Heart Association; American Academy of Pediatrics. 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. *Circulation* 2004;110(17):2747-71.
- Tsuda E, Hirata T, Matsuo O, Abe T, Sugiyama H, Yamada O. The 30-year outcome for patients after myocardial infarction due to coronary artery lesions caused by Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol* 2011;32(2):176-82.

38. Baer AZ, Rubin LG, Shapiro CA, Sood SK, Rajan S, Shapir Y, et al. Prevalence of coronary artery lesions on the initial echocardiogram in Kawasaki syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006;160(7):686-90.
39. Beiser AS, Takahashi M, Baker AL, Sundel RP, Newburger JW. A predictive instrument for coronary artery aneurysms in Kawasaki disease. US Multicenter Kawasaki Disease Study Group. *Am J Cardiol* 1998;81(9):1116-20.
40. Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, Watanabe M, Tajimi M, Oki I, et al. Use of laboratory data to identify risk factors of giant coronary aneurysms due to Kawasaki disease. *Pediatr Int* 2004;46(1):33-8.
41. Uehara R, Belay ED, Maddox RA, Holman RC, Nakamura Y, Yashiro M, et al. Analysis of potential risk factors associated with non-response to initial intravenous immunoglobulin treatment among Kawasaki disease patients in Japan. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27(2):155-60.
42. Shimizu C, Matsubara T, Onouchi Y, Jain S, Sun S, Nievergelt CM, et al. Matrix metalloproteinase haplotypes associated with coronary artery aneurysm formation in patients with Kawasaki disease. *J Hum Genet* 2010;55(12):779-84.
43. Kariyazono H, Ohno T, Khajoev V, Ihara K, Kusuhara K, Kinukawa N, et al. Association of vascular endothelial growth factor (VEGF) and VEGF receptor gene polymorphisms with coronary artery lesions of Kawasaki disease. *Pediatr Res* 2004;56(6):953-9.
44. Nofech-Mozes Y, Garty BZ. Thrombocytopenia in Kawasaki disease: a risk factor for the development of coronary artery aneurysms. *Pediatr Hematol Oncol* 2003;20(8):597-601.
45. Eladawy M, Dominguez SR, Anderson MS, Glodé MP. Abnormal liver panel in acute kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30(2):141-4.
46. Newburger JW, Burns JC, Beiser AS, Loscalzo J. Altered lipid profile after Kawasaki syndrome. *Circulation* 1991;84(2):625-31.
47. Watanabe T, Abe Y, Sato S, Uehara Y, Ikeno K, Abe T. Sterile pyuria in patients with Kawasaki disease originates from both the urethra and the kidney. *Pediatr Nephrol* 2007;22(7):987-91.
48. Dengler LD, Capparelli EV, Bastian JF, Bradley DJ, Glode MP, Santa S, et al. Cerebrospinal fluid profile in patients with acute Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17(6):478-81.
49. Hicks RV, Melish ME. Kawasaki syndrome. *Pediatr Clin North Am* 1986;33(5):1151-75.
50. Fukushima J, Takahashi N, Ueda Y, Ueda K. Incidence and clinical features of incomplete Kawasaki disease. *Acta Paediatr* 1994;83(10):1057-60.
51. Ha KS, Jang G, Lee J, Lee K, Hong Y, Son C, et al. Incomplete clinical manifestation as a risk factor for coronary artery abnormalities in Kawasaki disease: a meta-analysis. *Eur J Pediatr* 2013;172(3):343-9.
52. Jordan-Villegas A, Chang ML, Ramilo O, Mejias A. Concomitant respiratory viral infections in children with Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29(8):770-2.
53. Burns JC, Glodé MP. Kawasaki syndrome. *Lancet* 2004;364(9433):533-44.
54. Newburger JW, Sanders SP, Burns JC, Parness IA, Beiser AS, Colan SD. Left ventricular contractility and function in Kawasaki syndrome. Effect of intravenous gamma-globulin. *Circulation* 1989;79(6):1237-46.
55. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, Cucchiara AJ, DeMarco S, Tournier B, et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med* 2001;345(25):1809-17.
56. Burns JC, Capparelli EV, Brown JA, Newburger JW, Glode MP. Intravenous gamma-globulin treatment and retreatment in Kawasaki disease. US/Canadian Kawasaki Syndrome Study Group. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17(12):1144-8.
57. 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 Pediatr* 2006;149(2):237-40.
58. Kobayashi T, Inoue Y, Takeuchi K, Okada Y, Tamura K, Tomomasa T, et al. Prediction of intravenous immunoglobulin unresponsiveness in patients with Kawasaki disease. *Circulation* 2006;113(22):2606-12.
59. Tremoulet AH, Best BM, Song S, Wang S, Corinaldesi E, Eichenfield JR, et al. Resistance to intravenous immunoglobulin in children with Kawasaki disease. *J Pediatr* 2008;153(1):117-21.
60. Sleeper LA, Minich LL, McCrindle BM, Li JS, Mason W, Colan SD, et al.; Pediatric Heart Network Investigators. Evaluation of Kawasaki disease risk-scoring systems for intravenous immunoglobulin resistance. *J Pediatr* 2011;158(5):831-835.e3.
61. Ashouri N, Takahashi M, Dorey F, Mason W. Risk factors for nonresponse to therapy in Kawasaki disease. *J Pediatr* 2008;153(3):365-8.
62. Minami T, Suzuki H, Takeuchi T, Uemura S, Sugatani J, Yoshikawa N. A polymorphism in plasma platelet-activating factor acetylhydrolase is involved in resistance to immunoglobulin treatment in Kawasaki disease. *J Pediatr* 2005;147(1):78-83.
63. Newburger JW, Sleeper LA, McCrindle BW, Minich LL, Gersony W, Vetter VL, et al.; Pediatric Heart Network Investigators. Randomized trial of pulsed corticosteroid therapy for primary treatment of Kawasaki disease. *N Engl J Med* 2007;356(7):663-75.
64. Kang HR, Kwon YH, Yoo ES, Ryu KH, Kim JY, Kim HS, et al. Clinical characteristics of hemophagocytic lymphohistiocytosis following Kawasaki disease: differentiation from recurrent Kawasaki disease. *Blood Res* 2013;48(4):254-7.
65. Sundel RP, Burns JC, Baker A, Beiser AS, Newburger JW. Gamma globulin re-treatment in Kawasaki disease. *J Pediatr* 1993;123(4):657-9.
66. Hashino K, Ishii M, Iemura M, Akagi T, Kato H. Re-treatment for immune globulin-resistant Kawasaki disease: a comparative study of additional immune globulin and steroid pulse therapy. *Pediatr Int* 2001;43(3):211-7.
67. Wright DA, Newburger JW, Baker A, Sundel RP. Treatment of immune globulin-resistant Kawasaki disease with pulsed doses of corticosteroids. *J Pediatr* 1996;128(1):146-9.
68. Venugopalan P, Jaya S, Al-Azri MA, Pio-pongco E. Kawasaki disease resistant to immunoglobulin G therapy. *Ann Trop Paediatr* 2003;23(3):187-91.
69. Raman V, Kim J, Sharkey A, Chatila T. Response of refractory Kawasaki disease to pulse steroid and cyclosporin A therapy. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20(6):635-7.
70. Furukawa T, Kishiro M, Akimoto K, Nagata S, Shimizu T, Yamashiro Y. Effects of steroid pulse therapy on immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. *Arch Dis Child* 2008;93(2):142-6.
71. Teraguchi M, Ogino H, Yoshimura K, Taniuchi S, Kino M, Okazaki H, et al. Steroid pulse therapy for children with intravenous immunoglobulin therapy-resistant Kawasaki disease: a prospective study. *Pediatr Cardiol* 2013;34(4):959-63.
72. 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(9826):1613-20.
73. Burns JC, Best BM, Mejias A, Mahony L, Fixler DE, Jafri HS, et al. Infliximab treatment of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. *J Pediatr* 2008;153(6):833-8.
74. Son MB, Gauvreau K, Burns JC, Corinaldesi E, Tremoulet AH, Watson VE, et al. Infliximab for intravenous immunoglobulin resistance in Kawasaki disease: a retrospective study. *J Pediatr* 2011;158(4):644-649.e1.
75. Sonoda K, Mori M, Hokusaki T, Yokota S. Infliximab plus plasma exchange rescue therapy in Kawasaki disease. *J Pediatr* 2014;164(5):1128-1132.e1.

76. Hirono K, Kemmotsu Y, Wittkowski H, Foell D, Saito K, Ibuki K, et al. Infliximab reduces the cytokine-mediated inflammation but does not suppress cellular infiltration of the vessel wall in refractory Kawasaki disease. *Pediatr Res* 2009;65(6):696-701.
77. de Magalhães CM, Alves NR, de Melo AV, Junior CA, Nóbrega YK, Gandolfi L, et al. Catastrophic Kawasaki disease unresponsive to IVIG in a 3-month-old infant: a diagnostic and therapeutic challenge. *Pediatr Rheumatol Online J* 2012;10(1):28.
78. Furukawa S, Matsubara T, Umezawa Y, Motohashi T, Ino T, Yabuta K. Pentoxifylline and intravenous gamma globulin combination therapy for acute Kawasaki disease. *Eur J Pediatr* 1994;153(9):663-7.
79. Sauvaget E, Bonello B, David M, Chabrol B, Dubus JC, Bosdure E. Resistant Kawasaki disease treated with anti-CD20. *J Pediatr* 2012;160(5):875-6.
80. Shafferman A, Birmingham JD, Cron RQ. High dose anakinra for treatment of severe neonatal Kawasaki disease: a case report. *Pediatr Rheumatol Online J* 2014 Jul 11;12:26. doi: 10.1186/1546-0096-12-26.
81. Son MB, Gauvreau K, Ma L, Baker AL, Sundel RP, Fulton DR, et al. Treatment of Kawasaki disease: analysis of 27 US pediatric hospitals from 2001 to 2006. *Pediatrics* 2009;124(1):1-8.
82. Huang SM, Weng KP, Chang JS, Lee WY, Huang SH, Hsieh KS. Effects of statin therapy in children complicated with coronary arterial abnormality late after Kawasaki disease: a pilot study. *Circ J* 2008;72(10):1583-7.
83. Blankier S, McCrindle BW, Ito S, Yeung RS. The role of atorvastatin in regulating the immune response leading to vascular damage in a model of Kawasaki disease. *Clin Exp Immunol* 2011;164(2):193-201.
84. Kato H, Sugimura T, Akagi T, Sato N, Hashino K, Maeno Y, et al. Long-term consequences of Kawasaki disease. A 10- to 21-year follow-up study of 594 patients. *Circulation* 1996; 94(6):1379-85.
85. Kuo HC, Yang KD, Chang WC, Ger LP, Hsieh KS. Kawasaki disease: an update on diagnosis and treatment. *Pediatr Neonatol* 2012;53(1):4-11.
86. Nakamura Y, Oki I, Tanihara S, Ojima T, Yanagawa H. Cardiac sequelae in recurrent cases of Kawasaki disease: a comparison between the initial episode of the disease and a recurrence in the same patients. *Pediatrics* 1998;102(6):E66.
87. Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS, American Academy of Pediatrics. Active immunization. *Red Book. 29th ed. 2012 Report of the committee on infectious diseases. Elk Grove Village: AAP; 2012. p.37-8.*