

## Kawasaki hastalığında standart yüksek doz intravenöz gama globulin tedavisine yanıtızlığın değerlendirilmesi

Evaluation of unresponsiveness to standard high-dose gamma globulin therapy in Kawasaki disease

Dr. Vedide Tavlı, Dr. Murat Muhtar Yılmaz, Dr. Barış Güven,  
Dr. Timur Meşe, Dr. Taliha Öner, Dr. Savaş Demirpençe

Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Kardiyolojisi Kliniđi, İzmir

**Amaç:** Bu çalışmada, Kawasaki hastalığı (KH) tanısı konan olgularda uygulanan standart intravenöz gama globulin (İVİG) tedavisine yanıtızlık oranı araştırıldı ve bunun koroner arter tutulumu ile ilişkisi değerlendirildi.

**Çalışma planı:** Çalışmaya, KH tanısıyla tedavi edilen 20 hasta (13 erkek, 7 kız; ort. yaş 4.2±3.4; dağılım 9 ay-12 yıl) alındı. Başvuru anındaki hastalık süresi ortalama 7.3±2.4 gün (dağılım 5-14 gün) idi. Hastalar başvuru anında tek doz İVİG ve yüksek doz aspirin ile tedavi edildi. Bu tedavi ile 48 saat içinde ateşin veya diğer semptomların gerilememesi tedaviye yanıtızlık olarak değerlendirildi. Tüm olgular tedavi öncesi ve sonrasında ikiboyutlu ekokardiyografi ile değerlendirildi. Ortalama takip süresi 16.5±2.8 ay (dağılım 9-24 ay) idi.

**Bulgular:** Tedaviye yanıtızlık beş hastada (%25) görüldü. Bu hastalara ikinci doz İVİG uygulandı. Bu tedaviyle ateş iki hastada gerileme gösterdi; üç hastaya ise yüksek doz metilprednizolon verildi. Hem iki doz İVİG tedavisine hem de metilprednizolona yanıt alınamayan bir hastaya düşük doz oral metotreksat verildi. Beş hastada başvuru anındaki ekokardiyografide, bir hastada tedavinin yedinci gününde olmak üzere toplam altı hastada (%30) koroner arter tutulumu (4 genişleme, 2 anevrizma) saptandı. Tedaviye yanıt alınamayan beş hastanın dördünde (%80) başvuru sırasında koroner arter tutulumu vardı. Koroner arter tutulumu saptanan hastalara ortalama bir yıl sonra koroner anjiyografi yapıldı; beş hastada koroner arterler normal bulunurken, başvuru anında sol ana koroner arterde dev anevrizma saptanan ve oral metotreksat uygulanan hastada anevrizmanın devam ettiği görüldü.

**Sonuç:** Çalışmamızda başvuru anında koroner arter tutulumu olan KH'li olgularda tedaviye yanıtızlık oranı belirgin olarak daha yüksek bulundu.

**Anahtar sözcükler:** Çocuk; koroner arter hastalığı; ekokardiyografi; immünglobulin, intravenöz/terapötik kullanım; mukokütan lenf nodu sendromu/ilaç tedavisi; tedavi başarısızlığı.

**Objectives:** We investigated the incidence of unresponsiveness to intravenous gamma globulin (IVIG) treatment in Kawasaki disease (KD) and evaluated its relation with coronary artery involvement.

**Study design:** The study included 20 children (13 boys, 7 girls; mean age 4.2±3.4 years; range 9 months to 12 years) with KD. The mean disease duration on admission was 7.3±2.4 days (range 5 to 14 days). Initial treatment consisted of a single dose of IVIG and high-dose of aspirin. Unresponsiveness was defined as the persistence of fever and other symptoms within the first 48 hours of treatment. All the patients were evaluated by two-dimensional echocardiography before and after treatment. The mean follow-up period was 16.5±2.8 months (range 9 to 24 months).

**Results:** Unresponsiveness was seen in five patients (25%), who received a subsequent dose of IVIG, which improved fever in two patients. The remaining three patients received high-dose methylprednisolone. One patient who showed no response to either IVIG or methylprednisolone was treated with low-dose oral methotrexate. Six patients (30%) had coronary artery involvement (4 dilatations, 2 aneurysms), five patients on admission echocardiography, and one patient on control echocardiography seven days after treatment. Of five unresponsive patients, four (80%) had coronary artery involvement on admission. Patients with coronary involvement underwent coronary angiography after a mean of one year. Five patients had normal coronary arteries, whereas no angiographic regression was observed in one patient who had a giant coronary artery aneurysm on admission and was treated with oral methotrexate.

**Conclusion:** The incidence of unresponsiveness to treatment was markedly high in KD patients who had coronary artery involvement on admission.

**Key words:** Child; coronary disease; echocardiography; immunoglobulins, intravenous/therapeutic use; mucocutaneous lymph node syndrome/drug therapy; treatment failure.

Geliş tarihi: 23.04.2009 Kabul tarihi: 28.08.2009

Yazışma adresi: Dr. Murat Muhtar Yılmaz, Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kardiyolojisi Kliniđi, 35210 Alsancak, İzmir. Tel: 0232 - 489 56 56 e-posta: dmraturmuhtar@hotmail.com

Kawasaki hastalığı (KH), çocukluk çağının koroner arter tutulumu ile seyreden akut ateşli bir vaskülitidir. Birçok gelişmiş ülkede, çocuklarda görülen edinsel kalp hastalığının en sık nedenidir.<sup>[1,2]</sup> Nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, klinik ve epidemiyolojik veriler enfeksiyöz bir tetikleyici etken ile genetik yatkınlığı düşündürmektedir.<sup>[1,3]</sup> Hastalığın ilk tanımlandığı 1967 yılından<sup>[4]</sup> bu yana özgün bir tanısal test geliştirilememiştir. Bunun yerine, klinik bulgulardan oluşan tanı ölçütleri ile tanıya ulaşmaya çalışılmaktadır. Beş günden uzun süren ateş ile birlikte, iki taraflı noneksüdatif konjonktivit, dudak ve ağız mukozasında eritem, ekstremitte değişlikleri, döküntü ve servikal lenfadenopati bulgularından dördünün varlığı KH tanısı için yeterli olmaktadır.<sup>[1]</sup> Tedavi edilmeyen olguların %15-25'inde koroner arter tutulumu (koroner arter anevrizması veya genişlemesi) gelişerek uzun dönemde iskemik kalp hastalığı veya ani ölüme yol açabilir.<sup>[1,5-7]</sup> Hastalığın ilk 10 gününde uygulanan intravenöz immünglobulin (İVİG) ve yüksek doz aspirin tedavisi ile koroner arter tutulum oranının %20'den %5'e kadar düştüğü bildirilmiştir.<sup>[1,8,9]</sup> Bu standart başlangıç tedavi ile 48 saat içinde ateş ve diğer semptomlarda gerileme olması tedaviye yanıt olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, ateş veya diğer klinik bulguların tedavi başlangıcından 48 saat sonrasında da devam etmesi veya tekrarlanması tedaviye yanıtızlık veya direnç olarak tanımlanır. Tedaviye yanıtızlık KH'de güncel sorunlardan birini oluşturmaktadır.<sup>[1,8,10,11]</sup> Yapılan çalışmalarda KH'de standart İVİG tedavisine direnç oranı %10-20 olarak bildirilmiştir.<sup>[8,10-13]</sup>

Bu çalışmada, KH tanısı konan hastalarımızda başlangıçta uygulanan standart İVİG tedavisine yanıtızlık oranı araştırıldı ve bunun takip sürecinde koroner arter tutulumu ile ilişkisi değerlendirildi.

## HASTALAR VE YÖNTEMLER

Çalışmaya, Mart 2004-Haziran 2008 tarihleri arasında KH tanısıyla Çocuk Kardiyolojisi Bölümü'nde yatırılarak tedavi edilen 20 hasta alındı (13 erkek, 7 kız; ort. yaş 4.2±3.4; dağılım 9 ay-12 yıl). Başvuru anındaki hastalık süresi ortalama 7.3±2.4 gün (dağılım 5-14 gün) idi ve tüm hastalar en az beş gün süren ateş ile birlikte beş tanı ölçütünden en az dördünü taşımaktaydı:<sup>[1]</sup> (i) İki taraflı noneksüdatif konjonktivit; (ii) dudak ve ağız mukozasında eritem, dudak çevresinde deskuamasyon; (iii) Ekstremitte değişlikleri (eritem, endürasyon, deskuamasyon, vb.); (iv) Vücutta döküntü (perineal bölgede de olabilir); (v) tek taraflı, 1.5 cm'den büyük servikal lenfadenopati.

Ateş beş günden kısa süren veya beş klinik ölçütten dörtten azını taşıyan veya tanıya ekokardiyografik bulgulardan gidilen ve klasik Kawasaki ölçütlerini karşılamayan olgular atipik (inkomplet) KH olarak değerlendirildi ve çalışmaya alınmadı. Demografik, klinik, ekokardiyografik, anjiyografik ve terapötik veriler geriye dönük olarak tıbbi kayıtlardan elde edildi. Hastalık süresi ve ateşin ilk günü ile ilgili bilgiler de yine tıbbi kayıtlardan elde edildi ve ateşin ilk günü hastalığın birinci günü olarak kabul edildi.

Kawasaki hastalığında koroner arter tutulumunun saptanmasında ikiboyutlu ekokardiyografi (2-B Eko) standart yöntemdir ve birçok hastada yeterlidir.<sup>[1]</sup> Koroner anjiyografi ise bu hastalarda tanıdan ortalama 6 ay-1 yıl sonrasında önerilmekle birlikte, küçük anevrizmalardan şüphelenildiğinde veya koroner anatomisinin görüntülenmesinin gerektiği karmaşık lezyonlarda, akut dönem geçtikten hemen sonra anjiyografi yapılabileceği bildirilmektedir.<sup>[1,14]</sup> İlk ekokardiyografik inceleme yatış anında yapıldı ve tedaviyi izleyen 3-7. günlerde tekrar edildi. İkiboyutlu ekokardiyografi ile koroner arter tutulumunun (genişleme, anevrizma) belirlenmesi daha önce yayımlanmış ölçütlere uygun olarak aşağıdaki şekilde yapıldı:<sup>[1,15]</sup> (i) Lümen çapının 5 yaş altında en az 3 mm, 5 yaş ve üzerinde en az 4 mm olması veya, (ii) bir segmentin iç çapının komşu segmentin en az 1.5 katı olması veya, (iii) lümeninde belirgin düzensizlik olması. Bunlara ek olarak, etkilenmiş koroner arter bölgesindeki lümen çapı 8 mm üzerinde ise, bu durum dev anevrizma olarak adlandırıldı. Olguların tümü, taburcu edildikten 10 gün sonrasında tekrar 2-B Eko ile değerlendirildi; ikinci kontroller bir ay içinde yapıldı ve daha sonra ise 3-6 aylık aralarla takip edildi. Ortalama takip süresi 16.5±2.8 ay (dağılım 9-24 ay) idi. Koroner arter tutulumu saptanan olgulara tanıdan ortalama bir yıl sonra koroner anjiyografi yapılarak koroner arterler görüntüledi.

Kawasaki hastalığı tanısı konan hastalar başvuru anında 10-12 saatlik infüzyon şeklinde uygulanan 2 gr/kg dozunda tek doz İVİG ve 4 doza bölünmüş yüksek doz (80-100 mgr/kg/gün) aspirin ile tedavi edildi. Aspirin antienflamatuvar dozda (80-100 mgr/kg/gün) en az 14 gün süreyle verildi, daha sonra doz 5 mgr/kg/güne düşürülerek iki hafta bu dozda devam edildi. Bu tedavi ile izlemde koroner arter anevrizması gerilemeyen dev anevrizmalı bir hastada oral antikoagülan tedaviye başlandı ve yaklaşık 14 aylık izlem süresince devam edildi.

Tanı konduktan hemen sonra başlanan standart İVİG tedavisi ile 48 saat içinde ateşin veya diğer semptomların gerilememesi veya ateşin gerilemişken

**Tablo 1. Kawasaki hastalığına ait klinik bulguların görülme sıklığı**

	Ort.±SS	Sayı	Yüzde
Yaş (yıl)	4.2±3.4		
Cinsiyet			
Erkek		13	65
Kız		7	35
Başvuru anındaki hastalık süresi (gün)	7.3±2.4		
Takip süresi (ay)	16.5±2.8		
Koroner arter tutulumu			
Başvuru anında		5	25
Takip döneminde		6	30
Genişleme		4	20
Anevrizma		2	10
İntravenöz immünglobulin tedavisine yanıtızlık		5	25
Klinik bulgular			
Döküntü		18	90
Dudak ve ağız bulguları		19	95
Ekstremitte değişiklikleri		18	90
Konjonktivit		16	80
Servikal lenfadenopati		13	65

tekrar etmesi tedaviye yanıtızlık olarak değerlendirildi ve bu hastalara aynı doz (2 gr/kg) İVİG tekrar uygulandı.<sup>[2,8,12]</sup> İkinci doz İVİG'ye de yanıtızlık olan hastalara ise yüksek doz (30 mgr/kg, 2-3 saatlik infüzyon şeklinde) metilprednizolon uygulandı. Bu tedavi uygulamalarına yanıt vermeyen bir hastaya ise oral düşük doz (10 mgr/m<sup>2</sup>) metotreksat uygulandı.<sup>[16]</sup>

## BULGULAR

Hastaların demografik ve klinik verileri ve Kawasaki hastalığına ait klinik bulguların dağılımı Tablo 1'de sunuldu. Hastaların %75'i 5 yaşın altındaydı. Erkek-kız oranı 2.1:1 idi. İlk başvuru anında uygulanan 2-B Eko'da beş hastada koroner arter tutulumu saptandı. Bir hastada tedavinin yedinci gününde koroner arter genişlemesi saptandı (Tablo 1).

Tüm olgulara tanı sonrasında uygulanan standart tedaviye (tek doz 2 gr/kg İVİG ve yüksek doz 80-100

mgr/kg/gün aspirin) rağmen beş hastada (%25) ateş tedavi başlangıcından 48 saat sonrasında da devam etti. Tedaviye yanıtızlık olarak değerlendirilen bu hastalara ikinci doz İVİG uygulandı. Bu tedaviyle ateş yalnızca iki hastada gerileme gösterdi; diğer üç hastaya yüksek doz (30 mgr/kg) metilprednizolon verildi. Başvuru anında yapılan 2-B Eko'da dev koroner arter anevrizması saptanan bir olguda (Şekil 1) hem iki doz İVİG'ye hem de metilprednizolona yanıt alınmadı; bu hastada ateş düşük doz oral metotreksat ile kontrol altına alındı. Standart İVİG tedavisine yanıtızlık beş hastanın dördünde başvuru sırasında yapılan 2-B Eko'da koroner arter tutulumu saptandı.

Koroner arter tutulumu olan hastaların özellikleri Tablo 2'de sunuldu. Başvuruda koroner arter tutulumu saptanan olguların %80'inin standart tedaviye dirençli olduğu görüldü. İkiboyutlu ekokardiyografi ile koroner arter tutulumu saptanan altı hastaya tanıdan ortalama bir yıl sonra koroner arter anjiyografisi yapıldı; beş hastada koroner arterler normal bulunurken, başvuru anında dev koroner anevrizması saptanan ve oral metotreksat uygulanarak ateşi kontrol altına alınan hastada ise sol ana koroner arterde anevrizma oluşumunun devam ettiği görüldü. Tedaviye yanıtızlık diğer hastalarda standart izlem yöntemi olan 2-B Eko ile koroner arterlerde herhangi bir genişleme veya anevrizma oluşumu saptanmadı.

Üç hastada İVİG tedavisine başlama süresi ateş başlangıcından 10 gün veya daha sonraydı. Bu hastaların birinde koroner arter genişlemesi vardı; bu hastaya İVİG ve metilprednizolon birlikte uygulandı ve izlemde koroner arter tutulumunun gerilediği görüldü. İzlem süresince hiçbir hastada miyokart enfarktüsü veya ölüm görülmedi.

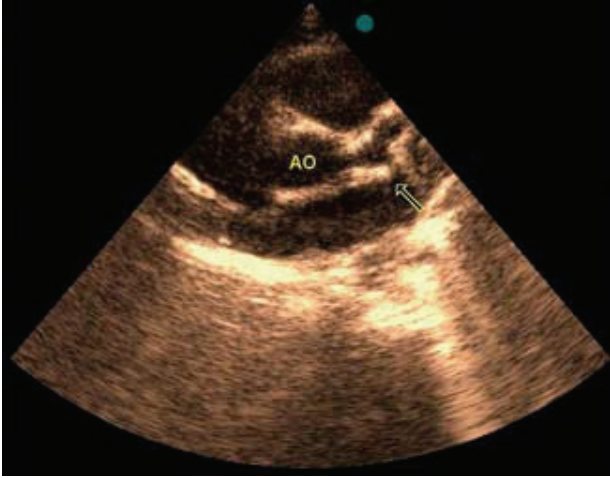
## TARTIŞMA

İntravenöz immünglobulinin tedavide kullanılmaya başlanmasıyla birlikte KH'de koroner arter tutulum oranlarında belirgin düşüş gözlenmiştir.<sup>[1]</sup> Ancak, İVİG'nin KH'deki tedavi edici etki mekanizması

**Tablo 2. Koroner arter tutulumu olan hastaların özellikleri**

Yaş	Tedaviye başlama süresi (gün)	Başvuru anında koroner arter tutulumu	Tedaviye yanıt durumu	Ekokardiyografik bulgular	1 yıl sonra anjiyografide koroner arter tutulumu
20 ay	5	Var	Yok	RCA ve LCA'da genişleme	Yok
2 yaş	9	Var	Var	Proksimal LCA'da genişleme	Yok
2.5 yaş	10	Var	Yok	LCA'da dev anevrizma	Var
3.5 yaş	6	Var	Yok	LCA'da anevrizma	Yok
5.5 yaş	12	Var	Yok	RCA'da genişleme	Yok
12 yaş	7	Yok	Var	Proksimal LCA'da genişleme	Yok

LCA: Sol koroner arter; RCA: Sağ koroner arter.



**Şekil 1.** İki boyutlu ekokardiyografide sol ana koroner arterde dev anevrizma.

henüz tam olarak bilinmemekte, bu etkinin genel antienflamatuvar etkinliğinden kaynaklandığı düşünölmektedir.<sup>[1]</sup> Günümüzde olguların azımsanmayacak bir kısmında standart İVİG tedavisine direnç veya yanıtızlık görölmektedir. Kawasaki olgularının yaklaşık %10-20'sinde başlangıç İVİG tedavisine yanıt alınamadığı bildirilmiştir.<sup>[1,8,10-12,17]</sup> Çalışmamızda ise beş hastada (%25) başlangıçta uygulanan İVİG tedavisine yanıtızlık saptandı. Bu tedaviye yanıtızlık oranını Wallace ve ark.<sup>[12]</sup> %23, Ashouri ve ark.<sup>[10]</sup> ise %20 olarak bildirmişlerdir. Öte yandan, %7.8 gibi düşük oran bildiren çalışmalar da bulunmaktadır.<sup>[13]</sup> Çalışmamızda, başlangıç tedavisine yanıtızlık oranının yüksek olması, olgu sayısının kısıtlı olması ve daha hafif olguların başka merkezlerde tedavi edilmesi sonucu merkezimize sevk edilmiş olguların nispeten daha ağır olgulardan oluşması ile açıklanabilir. Yine de bölümümüze sevk edilen olgular başlangıçta başka bir merkezde KH tedavisi görmemişlerdi.

Bazı çalışmalarda başlangıçta uygulanan standart İVİG tedavisine yanıtızlığın bazı laboratuvar parametreleri (düşük albümin düzeyi, yüksek bant sayısı ve düşük hemoglobin düzeyi) ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.<sup>[10,18,19]</sup> Ashouri ve ark.<sup>[10]</sup> ise başvuru sırasında koroner arter tutulumu saptanan olgularda tedaviye yanıtızlık oranının anlamlı düzeyde daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Çalışmamızda da, başvuru anında koroner arter tutulumu saptanan beş olgunun dördü (%80) başlangıç İVİG tedavisine yanıt vermemiş ve ateş tedaviden 48 saat sonra da devam etmiştir. Başvurudan sonraki yedinci günde koroner arter tutulumu saptanan bir hastada ise başlangıçta uygulanan İVİG tedavisine direnç gözlenmemiştir. Çalışmamızdaki hasta sayısı kısıtlı olmasına rağmen,

tedaviye yanıtızlık oranının başvuru anında koroner arter tutulumu olan hastalarda yüksek olması Ashouri ve ark.<sup>[10]</sup> bulgularıyla uyumludur. Bazı çalışmalarda ateş süresinin sürmekte olan vaskülitin ciddiyetini gösterdiği belirtilmiş ve bunun koroner arter anevrizması gelişiminin kuvvetli bir belirleyicisi olduğu ileri sürölmüştür.<sup>[1,18,20]</sup> Olgularımızda da koroner arter tutulumu sıklığı İVİG'ye yanıtız (ateşin devam ettiği) olgularda (4/5, %80), İVİG'ye yanıtılı olgulara göre (2/15, %13.3) belirgin olarak yüksekti. Ateşin İVİG tedavisine rağmen sürdüğü, tedaviye yanıtız olgularda enflamasyonun devam etmesinin nedeni ise henüz tam olarak aydınlatılmamıştır.<sup>[1]</sup> Koroner arter tutulumunun bazı olgularda serum tepe IgG düzeyinin düşüklüğü ile doğru orantılı olduğu ve bu olgularda enflamasyonun uzun sürebildiği bildirilmiştir.<sup>[1]</sup> Bu bilgi ışığında, tedaviye yanıtız olgularda enflamasyonun kontrol altına alınabilmesi için antienflamatuvar tedavinin daha yoğun sürdürölmesi gerektiği söylenebilir. Çalışmamızda, tedaviye yanıtız olguların bir olgu dışında hepsinde, uygulanan antienflamatuvar tedavi sonucunda koroner arter tutulumunda gerileme göröldü.

Kawasaki hastalığında tedavi edilmeyen olguların yaklaşık %15-25'inde koroner arterlerin etkilendiği bilinmektedir.<sup>[1,8,11,14]</sup> Özellikle de hastalığın ilk 10 gününde İVİG uygulanması koroner arter tutulumu riskini %20'lerden %5'in altına düşürmektedir.<sup>[1,11]</sup> Çalışmamızda koroner arter tutulumu %30 (6/20 hasta) oranında görölmüştür. Bu oran literatürde bildirilen oranlardan (%15-25) biraz daha yüksektir. Çalışmamızda ilk 10 günde İVİG uygulanan 17 hastanın beşinde koroner arter tutulumu saptanmış, izlemde, ciddi tutulumu olan bir hasta dışında koroner arter tutulumu gerilemiştir. Ateş başlangıcından 10 gün veya daha sonra tedaviye başlanan üç hastanın birinde koroner arter tutulumu saptanmış, bu olgu standart tedaviye yanıt vermemiş, ancak izlemde koroner arter tutulumu gerilemiştir. Sonuç olarak, başlangıçta altı hastada (%30) koroner arter tutulumu varken, tedavi ile yalnız bir hastada (%5) koroner arter tutulumu gerilememiştir.

Çalışmanın geriye dönük olması, olgu sayısının az olması ve atipik KH olgularının çalışmaya alınmamış olması çalışmanın kısıtlılıklarını oluşturmaktadır.

Sonuç olarak KH, özellikle gelişmiş ölkelerde çocukluk çağının edinsel kalp hastalıklarının en sık nedeni olmaya devam etmektedir. Standart tedaviye direnç KH'de güncelliğini korumaktadır. Çalışmamızda, başvuru anında koroner arter tutulumu saptanan KH'li hastalarda standart İVİG teda-

visine direnç, koroner arter tutulumu olmayanlara göre belirgin düzeyde yüksek bulundu. Ayrıca, izlem sonuçlarıyla değerlendirildiğinde, İVİG'ye yanıtı hastaların hepsinde koroner arter tutulumu kaybolurken, İVİG'ye yanıtı bir hastada tutulum sürmüştür.

#### KAYNAKLAR

- Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, Burns JC, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Pediatrics* 2004;114:1708-33.
- Kushner HI, Bastian JF, Turner CL, Burns JC. The two emergencies of Kawasaki syndrome and the implications for the developing world. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27:377-83.
- Benseler SM, McCrindle BW, Silverman ED, Tyrrell PN, Wong J, Yeung RS. Infections and Kawasaki disease: implications for coronary artery outcome. *Pediatrics* 2005;116:e760-6.
- Burns JC. Commentary: translation of Dr. Tomisaku Kawasaki's original report of fifty patients in 1967. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:993-5.
- Anderson MS, Todd JK, Glodé MP. Delayed diagnosis of Kawasaki syndrome: an analysis of the problem. *Pediatrics* 2005;115:e428-33.
- Minich LL, Sleeper LA, Atz AM, McCrindle BW, Lu M, Colan SD, et al. Delayed diagnosis of Kawasaki disease: what are the risk factors? *Pediatrics* 2007;120:e1434-40.
- Newburger JW, Takahashi M, Burns JC, Beiser AS, Chung KJ, Duffy CE, et al. The treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma globulin. *N Engl J Med* 1986;315:341-7.
- Sano T, Kurotobi S, Matsuzaki K, Yamamoto T, Maki I, Miki 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;166:131-7.
- Belay ED, Maddox RA, Holman RC, Curns AT, Ballah K, Schonberger LB. Kawasaki syndrome and risk factors for coronary artery abnormalities: United States, 1994-2003. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:245-9.
- Ashouri N, Takahashi M, Dorey F, Mason W. Risk factors for nonresponse to therapy in Kawasaki disease. *J Pediatr* 2008;153:365-8.
- Durongpisitkul K, Soongswang J, Laohaprasitiporn D, Nana A, Prachuabmoh C, Kangkagate C. Immunoglobulin failure and retreatment in Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol* 2003;24:145-8.
- Wallace CA, French JW, Kahn SJ, Sherry DD. Initial intravenous gammaglobulin treatment failure in Kawasaki disease. *Pediatrics* 2000;105:E78.
- 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;17:1144-8.
- McCrindle BW, Li JS, Minich LL, Colan SD, Atz AM, Takahashi M, et al. Coronary artery involvement in children with Kawasaki disease: risk factors from analysis of serial normalized measurements. *Circulation* 2007;116:174-9.
- Research Committee on Kawasaki Disease. Report of Subcommittee on Standardization of Diagnostic Criteria and Reporting of Coronary Artery Lesions in Kawasaki Disease. Tokyo, Japan: Ministry of Health and Welfare; 1984.
- Lee TJ, Kim KH, Chun JK, Kim DS. Low-dose methotrexate therapy for intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. *Yonsei Med J* 2008;49:714-8.
- Kashef S, Safari M, Amin R. Initial intravenous gammaglobulin treatment failure in Iranian children with Kawasaki disease. *Kaohsiung J Med Sci* 2005;21:401-4.
- Koren G, Lavi S, Rose V, Rowe R. Kawasaki disease: review of risk factors for coronary aneurysms. *J Pediatr* 1986;108:388-92.
- Terai M, Honda T, Yasukawa K, Higashi K, Hamada H, Kohno Y. Prognostic impact of vascular leakage in acute Kawasaki disease. *Circulation* 2003;108:325-30.
- Daniels SR, Specker B, Capannari TE, Schwartz DC, Burke MJ, Kaplan S. Correlates of coronary artery aneurysm formation in patients with Kawasaki disease. *Am J Dis Child* 1987;141:205-7.