Kawasaki-Syndrom mit Makrophagenaktivierung bei einem sechsjährigen Mädchen

T. Welzel^{1,2}; M. C. André³; V. C. Ziesenitz^{2,3}; B. Donner⁴; C. Bürgin⁵; R. Chawla⁶; A. Schifferli⁶; A. Wörner¹

Universität Basel, Universitäts-Kinderspital beider Basel (UKBB), Basel, Schweiz; ¹Pädiatrische Rheumatologie; ²Pädiatrische Pharmakologie; ³Pädiatrische Intensivstation; ⁴Pädiatrische Kardiologie; ⁵Pädiatrie; ⁶Pädiatrische Onkologie/Hämatologie

Einleitung und Hintergrund

Das Kawasaki-Syndrom (KS) ist eine akute febrile Vaskulitis der kleinen und mittel-großen Arterien. Gefürchtet ist der Befall der Koronararterien (1), der lebensbedrohlich verlaufen kann. Die genaue Ätiopathologie des KS ist bis heute ungeklärt. Es scheint aber eine Immundysregulation in prädisponierten Personen ursächlich zu sein (2). Die Diagnose des KS wird anhand klinischer Kriterien gestellt (3) (► Kasten). Einen spezifischen diagnostischen Test gibt es nicht. Allerdings können bestimmte Laboruntersuchungen und die Echokardiografie bei Patienten mit Verdacht auf ein inkomplettes KS hilfreich sein (1). Typisch für die akute Phase des KS sind eine Leukozytose, eine erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG), ein erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) sowie ein milder bis moderater Anstieg der Gamma-Glutamin-Transferase (γGT) und der Alanin-Aminotransferase (ALT) (4). Zusätzlich zeigt sich in der akuten Phase des KS häufig eine normozytäre, normochrome Anämie und in der subakuten Krankheitsphase eine Thrombozytose (4). Mittels Echokardiografie kann die Dilatation der Koronararterien beurteilt werden. Eine Erweiterung des Ramus interventrikularis anterior oder der rechten Koronararterie mit einem Z-Score $\geq 2,5$ wird dabei als Koronardilatation definiert (1).

Mit Diagnosestellung eines KS sollte unverzüglich eine Therapie mit Immunglobulinen (IVIG) 2 g/kgKG/12 Stunden intravenös und Acetylsalicylsäure (ASS) 80–100 mg/kgKG/24 Stunden begonnen werden (1, 5), um Komplikationen zu verhindern.

Das Makrophagenaktivierungs-Syndrom (MAS) ist eine gesonderte Entität des sekundären Hämophagozytose-Lymphohistiozytose-Syndroms (HLH), welches bei rheumatologischen Erkrankungen (6–10) wie auch beim KS auftreten kann und mit einer massiven systemischen Inflammation einhergeht. Die genaue Pathophysiologie des MAS ist unklar. Es wird vermutet, dass KS und MAS ähnlichen immunpathologischen Prozessen folgen, bei denen die Aktivierung von Makrophagen, T-Zellen und Histiozyten sowie proinflammatorischen Zytokinen und Chemokinen eine große Rolle spielen (11–13). Zu den klinischen Symptomen eines MAS gehören Fieber, Hepatosplenomegalie und eine Zytopenie (14). Auch kann es zu neurologischen Symptomen, Lymphadenopathie, Ödemen, Hautausschlägen oder einem Ikterus kommen (10). Laborchemisch zeigt sich vor allem ein stark erhöhtes Ferritin, sowie eine Erhöhung von Triglyzeriden, Transaminasen und der Laktat-Dehydrogenase (LDH) wie auch eine Koagulopathie mit erniedrigtem Fibrinogen (15). Wichtig und wegweisend ist die Erhöhung des löslichen Interleukin-2-Rezeptors (sIL-2R), auch als lösliches CD25 bekannt (16). Die Hämophagozytose kann mitunter im Knochenmark oder Liquor nachgewiesen werden (17). Neben dem HLH-2004 Protokoll, das primär zur Diagnostik und Therapie des primären HLH (18) entwickelt wurde, werden in der Rheumatologie die Kriterien von Ravelli, die für die Diagnose des Übergangs einer systemischen juvenilen idiopathischen Arthritis (SJIA) in ein MAS ent-

wickelt wurden, für die Diagnose eines MAS angewendet (16, 19) (► Tab. 1).

Das MAS-KS wurde erstmals 1995 beschrieben (20). Es wird in der Literatur eine Inzidenz zwischen 1,1 % (21) bis 1,9 % (13) angegeben, wobei Wang et al. (21) andeuten, dass das MAS-KS unterdiagnostiziert zu sein scheint. Es sind Fallberichte in der Altersspanne von sieben Wochen bis in die Adoleszenz beschrieben (22, 23). In ei-

Klinische Kriterien des Kawasaki-Syndroms

Fieber seit 5 Tagen^{1,2}

+ mindestens 4 weitere Symptome:

- Veränderungen an den Extremitäten
 - Akut: Erytheme palmar und plantar, Ödeme an Händen und Füßen
 - Subakut: Desquamation palmar/plantar in Woche 2 und 3
- Polymorphes Exanthem
- Bilaterale, nicht purulente Konjunktivitis
- Veränderungen oropharyngeal
 - Erythem, spröde Lippen, Erdbeerzunge, diffuse Injektion der oropharyngealen Schleimhäute
- Zervikale Lymphadenopathie (Durchmesser $> 1,5$ cm), meist einseitig

+ Ausschluss anderer Erkrankungen, die die Symptome kausal erklären können

1 Patienten mit Fieber von mindestens 5 Tagen und weniger als 4 von den oben aufgeführten klinischen Symptomen können als KS diagnostiziert werden, wenn in der 2-D-Echokardiografie oder Angiografie Koronararterienpathologien detektiert werden.

2 In Anwesenheit von ≥ 4 Hauptkriterien kann das KS bereits am 4. Krankheitstag diagnostiziert werden. Sehr erfahrene Kliniker, die bereits viele KS behandelt haben, können ggf. die Diagnose auch vor dem 4. Krankheitstag stellen.

Korrespondenzadresse

Tatjana Welzel, MD
Pediatric Rheumatology
Pediatric Pharmacology and Pharmacometrics
University Children's Hospital Basel (UKBB), University of Basel
Spitalstr. 33, CH-4056 Basel, Schweiz
E-Mail: tatjana.welzel@ukbb.ch
Tel.: +41 61 704 22 52
arthritis + rheuma 2018; 38: 289–293

Tab. 1 MAS-Diagnosekriterien im Rahmen einer SJIA

	Ravelli 2005 (19)	Ravelli 2016 (16)
Klinik	<ul style="list-style-type: none"> • ZNS-Dysfunktion <ul style="list-style-type: none"> – Irritabilität – Desorientierung – Lethargie – Kopfschmerzen – Krampfanfälle – Koma • Blutungsneigung <ul style="list-style-type: none"> – Purpura – Hämatomneigung – Schleimhautblutungen • Hepatomegalie (≥ 3 cm unter dem Rippenbogen) 	<ul style="list-style-type: none"> • Fieber und • Verdacht auf oder bestätigte systemische juvenile idiopathische Arthritis
Labor	<ul style="list-style-type: none"> • Thrombozyten $\leq 262 \times 10^9/l$ • Aspartamino-Transferase > 59 U/L • Leukozyten $\leq 4,0 \times 10^9/l$ • Fibrinogen $\leq 2,5$ g/L 	<ul style="list-style-type: none"> • Ferritin > 684 $\mu g/l$ • Thrombozyten $\leq 181 \times 10^9/l$ • Aspartamino-Transferase > 48 U/L • Triglyzeride > 156 mg/dl • Fibrinogen $\leq 3,6$ g/L
Histologie	<ul style="list-style-type: none"> • Hämophagozytose im Knochenmark 	
Diagnosestellung	MAS möglich, wenn: <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 2 Laborkriterien • ≥ 2 klinische und/oder Laborkriterien 	MAS möglich wenn: <ol style="list-style-type: none"> 1.) Klinik + Ferritin > 684 $\mu g/l$ 2.) +2 weitere Laborwerte
Anmerkungen	Knochenmarkspunktion ist nur in unklaren Fällen nötig	

ner systematischen Übersichtsarbeit lag das Durchschnittsalter des MAS-KS bei 5,6 Jahren (24). Bei Jugendlichen scheint sich das MAS oft über ein atypisch verlaufendes KS zu manifestieren (25). Das MAS kann vor, mit und nach einem diagnostizierten KS auftreten (26). Vielfach überlappen sich jedoch die Symptome von MAS und KS (22) und führen unbehandelt zu einem lebensbedrohlichen Multiorganversagen (16). Die Therapie der Wahl eines MAS-KS sind intravenöse Hochdosis-Steroide und IVIG (7, 9, 24, 27, 28), aber auch Ciclosporin und Biologika (Interleukin-1-Rezeptor-Antagonisten, Tumornekrose-Faktor-Antagonisten) (7, 24, 28). In refraktären Fällen kann diskutiert werden, ob analog zum HLH-Protokoll Etoposid trotz der hohen Organtoxizität und der Knochenmarkssuppression eingesetzt wird (7, 24).

Kasuistik

Ein 6 $\frac{4}{12}$ Jahre altes Mädchen wurde mit Halsschmerzen und hohem Fieber seit drei Tagen dem Kinderarzt vorgestellt. Auf Grund der Klinik und einem negativen

Tab. 2 Diagnostischer und laborchemischer Verlauf bei der Patientin

	Tag 3	Tag 4	Tag 5	Tag 6	Tag 8	Tag 15	Tag 32
Blutbild (Hb in g/l; Tc/Lc in $\times 10^9/l$)		<ul style="list-style-type: none"> • Tc 129 • Lc 4,8 • Hb 119 	<ul style="list-style-type: none"> • Tc 88 • Lc 3,3 • Hb 102 	<ul style="list-style-type: none"> • Tc 98 • Lc 4,3 • Hb 99 	<ul style="list-style-type: none"> • Tc 129 • Lc 17,7 • Hb 92 		<ul style="list-style-type: none"> • Tc 295 • Lc 14 • Hb 132
CRP (mg/l)		189	267	271		10,6	12
Ferritin ($\mu g/l$)			770	923	937	336	37
AST (U/L)		37	42		36	38	31
ALT (U/L)		25	28		31	49	28
Triglyzeride (mg/dl)				280	352	177	155
Fibrinogen (g/L)				4,94	7,47	3,91	
Echokardiografie			• Z-Score 1,9–3,5	• Perikarditis		normal	normal
Zusätzliche Diagnostik	• Strep. A –	Sonografie: Ausschluss zervikale Abszedierung	<ul style="list-style-type: none"> • CMV – • EBV – • Parvo B19 – • respiratorisches Panel – • Mykoplasmen – 	<ul style="list-style-type: none"> • Lungenödem • Pleuraergüsse bds. • Aszites • Gallenblasenhypodrops • Knochenmarkspunktion: Hämophagozytose 	<ul style="list-style-type: none"> • Liquor Zytologie unauffällig • sIL-2R 2448 pg/ml 		

Referenzwerte: CRP < 10 mg/l; Ferritin < 55 $\mu g/l$; AST 26–55 U/L; ALT 9–25 U/L; Triglyzeride 30–110 mg/dl; Fibrinogen 1,7–4,1 g/L, sIL-2R < 477 pg/ml

Legende: Tc = Thrombozyten; Lc = Leukozyten; Hb = Hämoglobin; Respiratorisches Panel: Adenovirus, Influenza, Pertussis, Parapertussis, Mykoplasmen, Coronaviren, Metapneumovirus, Bocavirus, Parainfluenza, Legionellen, Rhino-Enterovirus, Rhinosynzytialvirus

Streptokokken (Strep.)-A-Test wurde bei Verdacht auf eine virale Pharyngitis eine symptomatische Therapie begonnen. Am Folgetag präsentierte sich die Patientin bei Verschlechterung des Allgemeinzustands (AZ) in der Notaufnahme. Hier zeigten sich neben Fieber bis 40 °Celsius und einer Pharyngitis, eine bilaterale Lymphadenopathie sowie eine Cheilitis. Laborchemisch fiel eine milde Bilytopenie bei stark erhöhtem CRP auf (► Tab. 2). Bei Verdacht auf eine bakterielle Lymphadenitis colli erfolgte eine zervikale Sonografie zum Ausschluss einer Abszedierung, und eine intravenöse antibiotische Therapie mit Amoxicillin/Clavulansäure (150 mg/kgKG/24 Stunden) wurde begonnen. Am fünften Fiebertag präsentierte sich die Patientin weiterhin in reduziertem AZ mit bilateraler, non-purulenter Limbus-aussparender Konjunktivitis und flüchtigem Exanthem. Im Labor wurde eine Panzytopenie bei steigenden Entzündungswerten detektiert (► Tab. 2). Die am Aufnahmetag abgenommenen Serologien zeigten negative Resultate (► Tab. 2). In der Echokardiografie zeigte sich eine Koronardilatation mit Z-Scores zwischen 1,9 und 3,5, sodass bei Verdacht auf ein komplettes KS eine leitliniengerechte Therapie mit Immunglobulinen (IVIG; 2 g/kgKG/12 Stunden) intravenös und Acetylsalicylsäure (ASS;

83 mg/kgKG/24 Stunden) intravenös begonnen wurde (► Abb. 1). Am sechsten Fiebertag kam es zu einer rapiden AZ-Verschlechterung mit respiratorischer Globulinsuffizienz und schwerer arterieller Hypotonie bei persistierendem Fieber, peripheren Ödemen und Erythem, sodass eine Verlegung auf die Intensivstation bei Multiorganversagen mit Intubation und Katecholamin-Unterstützung (► Abb. 1) notwendig wurde. In der weiteren Diagnostik (► Tab. 2) zeigte sich ein Lungenödem mit Pleuraergüssen, Aszites, ein Gallenblasenhydrops und eine vergrößerte Leber ohne Splenomegalie. In der Echokardiografie wurde eine reduzierte biventrikuläre Funktion bei Perikarditis und weiterhin moderat dilatierten Koronararterien diagnostiziert. Laborchemisch (► Tab. 2) zeigten sich eine persistierende Panzytopenie, steigende Entzündungswerte, Hyperferritinämie und eine Hypertriglyzeridämie. Es erfolgte eine Knochenmarkpunktion, die eine Hämphagozytose zeigte und keine Hinweise auf eine Leishmaniose oder eine maligne Ursache ergab. Die Lumbalpunktion war unauffällig. Zusätzlich zeigte sich eine unauffällige Immunphänotypisierung der Lymphozyten. Die Analyse der NK-Zellen zeigte eine physiologische Perforin-Ausschüttung, sodass sich keine indirekten Hinweise für einen vorbestehenden Degranula-

tionsdefekt ergaben. Bei Verdacht auf ein MAS-KS wurde noch am gleichen Tag eine Methylprednisolon-Pulstherapie mit 30 mg/kgKG/Tag über drei Tage (► Abb. 1) begonnen. Zusätzlich erfolgte eine zweite Gabe von IVIG. Der am achten Tag bestimmte lösliche sIL-2R zeigte erhöhte Werte mit 2448 pg/ml (Referenz < 477 pg/ml). Im weiteren klinischen Verlauf zeigte sich eine kontinuierliche AZ-Verbesserung mit sich normalisierenden Entzündungswerten (► Tab. 2), sodass schrittweise die intensivmedizinische Therapie reduziert werden konnte und eine Extubation am Tag 12 möglich war (► Abb. 1). Die Methylprednisolon-Therapie wurde von Tag 9 bis Tag 15 vorsichtig reduziert und dann gemäß HLH-Protokoll auf Dexamethason in ausschleichender Dosierung umgestellt. In der Echokardiografie am Tag 15 zeigte sich bereits ein Normalbefund. Die ASS-Therapie wurde auf 5 mg/kgKG/Tag reduziert. Die Entlassung erfolgte am Tag 22, nachdem zuvor in einem Schädel-MRT Gefäßpathologien ausgeschlossen werden konnten. Von Tag 22 bis Tag 32 zeigte die Patientin palmar und plantar Desquamationen, passend zu einem KS (► Abb. 2). An Tag 38 konnte die Dexamethason-Therapie gestoppt werden und an Tag 42 wurde bei unauffälliger Echokardiografie die ASS-Therapie beendet.

Abb. 1 Therapeutisches Management und Verlauf der Inflammation

Abb. 2
Desquamation plantar

Diskussion

Unsere Patientin erfüllte am fünften Fiebertag alle Kriterien eines kompletten KS (► Kasten) (3). Mit Diagnosestellung des KS am fünften Krankheitstag wurde die empfohlene Therapie mit IVIG und ASS eingeleitet (1, 5). Am sechsten Krankheitstag verschlechterte sich unsere Patientin rapide trotz adäquater Therapie, wobei ein Nichtansprechen auf IVIG in 10–20 % der Fälle beschrieben ist (3). Ein Risikofaktor für ein Nichtansprechen auf IVIG-Gabe scheinen bei Diagnosestellung vorhandene Koronardilatationen zu sein (29), die unsere Patientin bereits an Tag 5 aufwies. Zusätzlich scheinen stark erhöhte polymorphe Neutrophilen-Werte, deutlich erhöhtes

natriuretisches Peptid B (NT-proBNP), ein hohes CRP und erhöhte Leberwerte (Aspartat-Aminotransferase [AST], ALT) mit einem Nichtansprechen assoziiert zu sein (30). Das Nichtansprechen auf IVIG wiederum scheint mit einem höheren Risiko für ein MAS vergesellschaftet zu sein (31). Aufgrund der rapiden AZ-Verschlechterung trotz rascher adäquater Therapie des KS bleibt zu vermuten, dass bei unserer Patientin bereits bei Diagnose des KS erste Frühzeichen für ein MAS bestanden (24, 26). Erschwerend kommt hinzu, dass einige Kardinalsymptome des KS gleichzeitig auch Symptome eines MAS sind (Fieber, Lymphadenopathie, Exanthem, reduzierter AZ) (14, 15), sodass ein Risiko für eine Verzögerung der Diagnose besteht.

Zusammenfassung

Das Kawasaki-Syndrom (KS) ist eine akute febrile Vaskulitis der kleinen und mittelgroßen Arterien. Gefürchtet ist der Koronararterienbefall, der lebensbedrohlich sein kann. Für das KS scheint eine Immundysregulation in prädisponierten Personen ursächlich zu sein. Hochentzündliche Verläufe können sich als Makrophagenaktivierungs-Syndrom (MAS) manifestieren. Die Kasuistik schildert den Krankheitsverlauf eines sechsjährigen Mädchens mit KS, welches am fünften Fiebertag mit Immunglobulinen (IVIG) und Acetylsalicylsäure behandelt wurde. Am sechsten Fiebertag kam es zu einer raschen klinischen Verschlechterung mit Multiorganversagen. Aufgrund der klinischen Symptomatik, Panzytopenie, Hyperferritinämie, Hypertriglyzeridämie und Hämophagozytose im Knochenmark wurde ein MAS diagnostiziert. Es erfolgte eine Methylprednisolon-Stoßtherapie und eine zweite IVIG-Gabe mit deutlicher Besserung des klinischen Zustands und konsekutiver Normalisierung der systemischen Inflammation. Diese Kasuistik zeigt, dass eine klinische Verschlechterung bei KS trotz adäquater First-Line-Therapie an ein MAS denken lassen sollte, da sich durch gezielte Diagnostik und rasche Therapie das Mortalitätsrisiko senken lässt.

Parameter	Kasuistik	MAS-KS nach Garcia-Pavon (24)
Hämoglobin	↓	
Thrombozyten	↓	↓ 48/69 Patienten (87 %)
Leukozyten	↓	
CRP	↑	↑
BSG	↑	↑ 21/24 Patienten (88 %)
AST	→	↑ 30/32 Patienten (94 %)
Fibrinogen	↑	↓ 21/55 Patienten (38 %)
Ferritin	↑	↑ 63/66 Patienten (95 %)
Triglyzeride	↑	↑ 41/57 Patienten (72 %)
Koronardilatation	Ja	bei 32/69 Patienten (46 %)
Splenomegalie	Nein	bei 45/65 Patienten (69 %)
Fieber	Ja	bei 69/69 Patienten (100 %)

Legende: ↑ = erhöhter Parameter, ↓ = erniedrigter Parameter; → = im Referenzbereich

Tab. 3
Vergleich der in der Kasuistik beschriebenen Symptome mit in einer systematischen Übersichtsarbeit genannten Symptomen (n = 69 Patienten) im Rahmen eines MAS-KS

An Tag 6 zeigte unsere Patientin eine Panzytopenie, welche von Wang et al. (21) als Zeichen für ein MAS-KS angegeben wird. Auch zeigte die Patientin einen großen Teil der laborchemischen Merkmale, die für ein MAS-KS in einer systematischen Übersichtsarbeit von Garcia-Pavon et al. (24) beschrieben sind (► Tab. 3). Bei unserer Patientin wurden persistierend erhöhte BSG-Werte (70 mm/h; 82 mm/h) dokumentiert, wohingegen bei einem MAS-SJIA häufig im Verlauf sinkende BSG-Werte – unter anderem aufgrund der deutlicheren Hypofibrinogenämie – gesehen werden (24).

Unsere Patientin zeigte ein gutes Ansprechen auf IVIG und Methylprednisolon-Stoßtherapie (7, 9, 24, 27). Damit zeigt sie analog zu den in der Literatur beschriebenen MAS-KS ein gutes Therapieanspre-

Schlussfolgerung

Bei Patienten mit Krankheitssymptomen passend zu einem KS sollte bei rascher AZ-Verschlechterung, unabhängig, ob eine IVIG-Therapie bereits initiiert wurde, eine Evaluation auf das Vorliegen eines MAS erfolgen. Bei KS-Symptomen und Hyperferritinämie sollte eine weitere Diagnostik in Hinblick auf ein MAS-KS begonnen und eine Therapie mit Methylprednisolon und IVIG frühzeitig eingeleitet werden, um den Schweregrad der Morbidität und das Mortalitätsrisiko zu senken.

chen, ohne dass der Einsatz des mit deutlich höherer Organtoxizität und Knochenmarksuppression einhergehenden HLH-Protokolls nötig war (7, 24) oder auf eine Therapie mit Interleukin-1-Rezeptor-Antagonisten oder Tumornekrose-Faktor-Antagonisten zurückgegriffen werden musste (24, 28).

Interessenkonflikt

Die Autorin gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- McCordle BW, Rowley AH, Newburger JW et al. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. *Circulation* 2017; 135 (17): e927-e999.
- Capitini C, Emmi G, Mannarino S et al. An immune-molecular hypothesis supporting infectious aetiopathogenesis of Kawasaki disease in children. *European Journal of Immunology* 2018; 48 (3): 543–545.
- Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA 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. *Circulation* 2004; 110 (17): 2747–2771.
- Tremoulet AH, Jain S, Chandrasekar D et al. Evolution of laboratory values in patients with Kawasaki disease. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2011; 30 (12): 1022–1026.
- Oates-Whitehead RM, Baumer JH, Haines L et al. Intravenous immunoglobulin for the treatment of Kawasaki disease in children. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003(4):CD004000.
- Esteban YM, de Jong JLO, Teshar MS. An Overview of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Pediatric Annals* 2017; 46 (8): e309-e313.
- Sen ES, Clarke SL, Ramanan AV. Macrophage Activation Syndrome. *Indian Journal of Pediatrics* 2016; 83 (3): 248–253.
- Cron RQ, Davi S, Minoia F, Ravelli A. Clinical features and correct diagnosis of macrophage activation syndrome. *Expert Review of Clinical Immunology* 2015; 11 (9): 1043–1053.
- Lin CI, Yu HH, Lee JH et al. Clinical analysis of macrophage activation syndrome in pediatric patients with autoimmune diseases. *Clinical Rheumatology* 2012; 31 (8): 1223–1230.
- Janka GE. Hemophagocytic syndromes. *Blood Reviews* 2007; 21 (5): 245–253.
- Dumont B, Jeannel P, Trapes L et al. [Macrophage activation syndrome and Kawasaki disease: Four new cases]. *Archives de Pédiatrie* 2017; 24 (7): 640–646.
- Simonini G, Pagnini I, Innocenti L et al. Macrophage activation syndrome/Hemophagocytic Lymphohistiocytosis and Kawasaki disease. *Pediatric Blood & Cancer* 2010; 55 (3): 592.
- Latino GA, Manliot C, Yeung RS et al. Macrophage activation syndrome in the acute phase of Kawasaki disease. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 2010; 32 (7): 527–531.
- Atteritano M, David A, Bagnato G et al. Haemophagocytic syndrome in rheumatic patients. A systematic Review. *European Review for medical and pharmacological Sciences* 2012; 16 (10): 1414–1424.
- Janka GE. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. *European Journal of Pediatrics* 2007; 166 (2): 95–109.
- Ravelli A, Minoia F, Davi S et al. 2016 Classification Criteria for Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative. *Arthritis & Rheumatology* 2016; 68 (3): 566–576.
- Ravelli A. Macrophage activation syndrome. *Current Opinion in Rheumatology* 2002; 14 (5): 548–552.
- Henter JI, Horne A, Arico M et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatric Blood & Cancer* 2007; 48 (2): 124–131.
- Ravelli A, Magni-Manzoni S, Pistorio A et al. Preliminary diagnostic guidelines for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *The Journal of Pediatrics* 2005; 146 (5): 598–604.
- Ohga S, Ooshima A, Fukushima J, Ueda K. Histocytic haemophagocytosis in a patient with Kawasaki disease: changes in the hypercytokinaemic state. *European Journal of Pediatrics* 1995; 154 (7): 539–541.
- Wang W, Gong F, Zhu W et al. Macrophage activation syndrome in Kawasaki disease: more common than we thought? *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2015; 44 (4): 405–410.
- Titze U, Janka G, Schneider EM et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis and Kawasaki disease: combined manifestation and differential diagnosis. *Pediatric Blood & Cancer* 2009; 53 (3): 493–495.
- Dogan V, Karaaslan E, Ozer S et al. Hemophagocytosis in the Acute Phase of Fatal Kawasaki Disease in a 4 Month-Old Girl. *Balkan medical Journal* 2016; 33 (4): 470–472.
- Garcia-Pavon S, Yamazaki-Nakashimada MA, Baez M et al. Kawasaki Disease Complicated With Macrophage Activation Syndrome: A Systematic Review. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 2017; 39 (6): 445–451.
- Palazzi DL, McClain KL, Kaplan SL. Hemophagocytic syndrome after Kawasaki disease. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2003; 22 (7): 663–666.
- Chen Y, Shang S, Zhang C et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis at initiation of kawasaki disease and their differential diagnosis. *Pediatric Hematology and Oncology* 2010; 27 (3): 244–249.
- Thabet F, Bellara I, Tabarki B et al. [Ischemic colitis and hemophagocytosis complicating Kawasaki disease]. *Archives de Pédiatrie* 2004; 11 (3): 226–228.
- Carter SJ, Tattersall RS, Ramanan AV. Macrophage activation syndrome in adults: recent advances in pathophysiology, diagnosis and treatment. *Rheumatology* 2018; doi: 10.1093/rheumatology/key006. [Epub ahead of print]
- Bar-Meir M, Kalisky I, Schwartz A et al. Prediction of Resistance to Intravenous Immunoglobulin in Children With Kawasaki Disease. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society* 2018; 7 (1): 25–29.
- Kim MK, Song MS, Kim GB. Factors Predicting Resistance to Intravenous Immunoglobulin Treatment and Coronary Artery Lesion in Patients with Kawasaki Disease: Analysis of the Korean Nationwide Multicenter Survey from 2012 to 2014. *Korean Circulation Journal* 2018; 48 (1): 71–79.
- Muise A, Tallett SE, Silverman ED. Are children with Kawasaki disease and prolonged fever at risk for macrophage activation syndrome? *Pediatrics* 2003; 112 (6 Pt 1): e495.