



Revista Eletrônica Acervo Médico

Doença de Kawasaki: uma revisão de literatura

Kawasaki disease: a literature review

Enfermedad de Kawasaki: revisión de la literatura

Bruna Simões Lacerda¹, Thiago Lana Andrade Guedes¹, Tom Lourenço Veloso¹, Juliana Peres Pimentel¹, Laura Certório Campos Lisboa¹, Raquel do Nascimento Almeida¹, Christianne Terra de Oliveira Azevedo¹.

RESUMO

Objetivo: Analisar as características da Doença de Kawasaki (DK). **Revisão bibliográfica:** A DK é uma doença pediátrica exantemática febril aguda, apresentando-se principalmente com lesões de vasculite sistêmica. Tem distribuição mundial e é mais comum em crianças asiáticas. O diagnóstico é puramente clínico, pois não existem testes adequadamente específicos ou sensíveis disponíveis. O diagnóstico "clássico" envolve cinco dias de febre e quatro dos cinco critérios a seguir: inflamação da membrana mucosa, erupção cutânea, edema das mãos e pés, conjuntivite bilateral e massa linfonodal inflamada solitária. **Considerações finais:** A Doença de Kawasaki é a vasculite de vasos médios mais comum em crianças. Seu curso clínico é dividido em três fases: aguda, subaguda, convalescença. A imunoglobulina intravenosa única (IGIV) na dose de 2 g/kg de peso corporal é o tratamento de escolha para a DK, preferencialmente no 10º dia, melhor se no 7º dia da doença, mas o mais rápido possível após o diagnóstico. Se não tratada, está associada ao desenvolvimento de aneurismas de artéria coronária.

Palavras-chave: Doença de Kawasaki, Pediatria, Criança.

ABSTRACT

Objective: To analyze the characteristics of Kawasaki Disease (KD). **Bibliographic review:** KD is an acute febrile exanthematous pediatric disease, presenting mainly with lesions of systemic vasculitis. It has a worldwide distribution and is more common in Asian children. The diagnosis is purely clinical, as there are no adequately specific or sensitive tests available. The "classic" diagnosis involves five days of fever and four of the following five criteria: inflammation of the mucous membrane, rash, swelling of the hands and feet, bilateral conjunctivitis, and a solitary inflamed lymph node mass. **Final considerations:** Kawasaki disease is the most common medium vessel vasculitis in children. Its clinical course is divided into three phases: acute, subacute, convalescence. Single intravenous immunoglobulin (IVIG) at a dose of 2 g/kg body weight is the treatment of choice for KD, preferably on day 10, better if on day 7 of illness, but as soon as possible after diagnosis. If untreated, it is associated with the development of coronary artery aneurysms.

Keywords: Kawasaki disease, Pediatrics, Child.

¹ Universidade de Vassouras (UV), Vassouras – RJ.

RESUMEN

Objetivo: Analizar las características de la Enfermedad de Kawasaki (EK). **Revisión bibliográfica:** La EK es una enfermedad pediátrica exantemática febril aguda, que se presenta principalmente con lesiones de vasculitis sistémica. Tiene una distribución mundial y es más común en niños asiáticos. El diagnóstico es puramente clínico, ya que no se dispone de pruebas suficientemente específicas o sensibles. El diagnóstico "clásico" implica cinco días de fiebre y cuatro de los siguientes cinco criterios: inflamación de la membrana mucosa, erupción cutánea, hinchazón de manos y pies, conjuntivitis bilateral y una masa solitaria de ganglio linfático inflamado. **Consideraciones finales:** La enfermedad de Kawasaki es la vasculitis de vasos medianos más común en niños. Su curso clínico se divide en tres fases: aguda, subaguda, convalecencia. La inmunoglobulina intravenosa única (IGIV) a dosis de 2 g/kg de peso corporal es el tratamiento de elección para la EK, preferentemente el día 10, mejor si es el día 7 de enfermedad, pero lo antes posible tras el diagnóstico. Si no se trata, se asocia con el desarrollo de aneurismas de las arterias coronarias.

Palabras clave: Enfermedad de Kawasaki, Pediatría, Niño.

INTRODUÇÃO

A Doença de Kawasaki (DK) é a vasculite de vasos médios mais comum em crianças. Em termos gerais, considera-se a DK como uma doença heterogênea autolimitada de etiologia desconhecida. É mais prevalente em crianças com idade inferior a 5 anos e do sexo masculino, mas rara em adultos e lactentes com menos de 3 meses de idade (NIE H, et al., 2021; ROWLEY AH, 2018; MARCHESI A, et al., 2018; GONÇALVES LF, et al., 2020).

Tem distribuição mundial e é mais comum em crianças asiáticas. É a segunda vasculite mais comum observada em crianças após a púrpura de Henoch Schonlein. Se não tratada, está associada ao desenvolvimento de aneurismas de artéria coronária (AAC). Atrasos no diagnóstico e tratamento têm efeitos graves, especialmente nos países em desenvolvimento. Nos países desenvolvidos, a DK substituiu a febre reumática como principal causa de cardiopatia adquirida em crianças, sendo a causa mais comum de cardiopatia adquirida em crianças nesses países (TAN JMC, et al., 2021; WANG L, et al., 2021).

A etiologia da DK permanece desconhecida. Uma variedade de agentes infecciosos, como retrovírus, vírus Epstein-Barr, coronavírus, superantígenos estafilocócicos e estreptocócicos, e partículas virais não identificadas, foram postulados para desencadear uma ativação imune, conduzindo o processo inflamatório. Até o momento, nenhum agente único tem sido consistentemente identificado (TAN JMC, et al., 2021; ROWLEY AH, 2018).

O diagnóstico é puramente clínico, pois não existem testes adequadamente específicos ou sensíveis disponíveis (LINDQUIST ME e HICAR MD, 2019). Atualmente, o diagnóstico de DK é baseado em quatro dos cinco sintomas; febre por ≥ 5 dias com língua de morango e lábios rachados, conjuntivite de ambos os olhos, linfonodos aumentados no pescoço, edema das extremidades e erupção cutânea geral (NIE H, et al., 2021).

Devido as suas graves complicações, torna-se fundamental o estudo da Doença de Kawasaki a fim de propiciar adequado diagnóstico e tratamento. O objetivo do estudo é analisar as características da Doença de Kawasaki.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Definição e epidemiologia

A Doença de Kawasaki, também conhecida como síndrome de Kawasaki ou síndrome do linfonodo mucocutâneo, é uma doença pediátrica exantemática febril aguda, apresentando-se principalmente com lesões de vasculite sistêmica (NIE H, et al., 2021). Embora a DK tenha sido originalmente relatada como

autolimitada e benigna, hoje é reconhecida como uma vasculite sistêmica com predileção específica por formar lesões nas artérias coronárias (KANEKO K, et al., 2020; PADILLA LA, et al., 2021).

Crianças menores de 5 anos representam >80% dos casos, com pico de idade de 18 a 24 meses. Crianças <6 meses e >5 anos são menos comumente afetadas, mas são mais propensas a desenvolver aneurismas de artéria coronária. O Pico de incidência da doença é entre 9 e 11 meses de idade. Essa é uma idade típica de pico para infecções comuns na infância, porque corresponde ao momento de uma diminuição significativa dos anticorpos maternos passivos. A teoria de que o anticorpo materno é protetor contra ela é apoiada pela raridade da DK antes dos 3 meses de idade. Em contraste, as doenças autoimunes são bastante raras em bebês (ROWLEY AH, 2018; WANG L, et al., 2021).

A epidemiologia da DK varia muito de acordo com a localização geográfica e a sazonalidade. As maiores taxas de incidência (por 100.000) são em crianças de ascendência japonesa. As maiores taxas são observadas em crianças < 5 anos de idade, com predominância do sexo masculino (21,0 por 100.000 versus 15 por 100.000 no sexo feminino). Há uma variação étnica considerável, as taxas mais altas observadas entre os ilhéus da Ásia/Pacífico em 29,8 por 100.000 crianças < 5 anos, e a taxa mais baixa registrada entre as crianças brancas 13,7 por 100.000 (RIFE E e GEDALIA A, 2020; TREMOULET AH, 2018). A doença de Kawasaki é hoje a principal causa de cardiopatia adquirida entre crianças na América do Norte, Europa e Japão (RIVAS MN e ARDITI M, 2020).

Patogênese

A causa da DK permanece desconhecida. Um estudo cuidadoso relaciona a sazonalidade da DK aos padrões de vento troposféricos, que proporcionam o transporte de um agente que, se inalado por crianças geneticamente sensíveis, desencadeia a cascata imunológica da DK. Outro estudo sugere nova infecção por vírus de RNA que entra no trato respiratório superior. A ativação do sistema imune inato é um evento inicial, com evidência da ativação da via de sinalização da interleucina (IL-1, IL-6 e TNF-alfa) (GALLIZZI R, et al., 2020).

Os fatores genéticos parecem estar envolvidos na patogênese da DK, conforme sugerido pela maior incidência entre asiáticos e ilhéus do Pacífico e em meninos versus meninas. Irmãos de crianças com DK têm maior risco de desenvolver a doença. Os pares de irmãos que sofrem de DK em um curto intervalo de tempo podem ser devidos a alguns gatilhos ambientais, incluindo antígenos infecciosos (SEKI M e MINAMI T, 2022).

Vários polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) em diferentes genes e regiões gênicas têm sido implicados em estudos de ligação familiar e associação de genoma: caspase 3 (CASP3), inositol 1,4,5-trifosfato quinase-C (ITPKC), CD40, FCGR2a, e quinase linfóide de células B (BLK). Curiosamente, muitos dos SNPs associados à DK foram identificados em outras doenças inflamatórias, como artrite reumatóide, colite ulcerativa, lúpus eritematoso sistêmico e esclerose sistêmica. Esses achados podem indicar uma via comum na resposta imune inflamatória (RIFE E e GEDALIA A, 2020).

O paradigma atual da patogênese da DK é que a doença resulta de uma resposta imune patologicamente amplificada contra agente(s) infeccioso(s) em uma criança geneticamente e ambientalmente suscetível. Esta hipótese é apoiada pela sazonalidade dos surtos da doença de Kawasaki, que é semelhante à de outras infecções respiratórias, sendo mais comum no outono e inverno. Há muito se acredita que a infecção por um ou mais microorganismos amplamente distribuídos pode provocar respostas imunes desreguladas em crianças geneticamente suscetíveis, resultando em KD. Os patógenos candidatos incluem vírus Epstein-Barr, vírus do herpes humano, vírus da imunodeficiência humana, adenovírus humano, coronavírus humano, retrovírus, parvovírus humano B19, bocavírus humano, *S. taphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Bacillus cereus*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycobacterium spp.*, *Bartonella henselae*, *Coxiella burnetti* e *Candida spp.* e *Candida albicans* (RIFE E e GEDALIA A, 2020; KANEKO K, et al., 2020).

A doença de Kawasaki está associada à infiltração da parede da artéria coronária por uma ampla variedade de células imunes inatas e adaptativas. A análise imuno-histoquímica de tecidos post-mortem humanos mostra acúmulo na parede arterial de monócitos, macrófagos e neutrófilos, e a presença de células T CD8 +

ativadas e plasmócitos IgA⁺. A liberação de citocinas pró-inflamatórias, como Fator de necrose tumoral (TNF) e interleucina 1 β , por infiltração de células imunes promove dano às células endoteliais vasculares e desenvolvimento de ACC (RIVAS MN e ARDITI M, 2020).

Quadro clínico e diagnóstico

O diagnóstico de DK permanece clínico e não há exames laboratoriais específicos; os critérios e diretrizes da American Heart Association (AHA) revisados em 2017 são usados. O diagnóstico "clássico" envolve cinco dias de febre e quatro dos cinco critérios a seguir: inflamação da membrana mucosa, erupção cutânea, edema das mãos e pés, conjuntivite bilateral e massa linfonodal inflamada solitária (GALLIZZI R, et al., 2020; LINDQUIST ME e HICAR MD, 2019).

A conjuntivite é bilateral, seca ou não purulenta, indolor, de distribuição preferencialmente bulbar, sendo observada dentro de 3-4 dias após o início da doença. A linfadenopatia cervical consiste em linfonodos cervicais não supurativos agudos, geralmente unilaterais, dolorosos, geralmente > 1,5 cm, duros, sem vermelhidão. Os nódulos aparecem no início da doença e diminuem de tamanho quando a febre diminui. O exantema polimorfo, sem vesículas, bolhas ou crostas. Isso ocorre nos primeiros dias, envolve o tronco e as extremidades. As erupções cutâneas podem ter apresentações variáveis, como urticariforme, morbiliforme, maculopapular ou semelhante à escarlatina. A erupção aparece na primeira semana, e a vermelhidão ou descamação da pele perianal ocorre posteriormente. A hiperemia da mucosa oral ou língua em morango demonstra hiperemia intensa do lábio que leva a congestão, lábios vermelhos, rachados ou rachados e/ou eritema difuso da orofaringe. A língua de morango muitas vezes se projeta para fora da boca devido ao congestionamento (WANG L, et al., 2021).

Além disso, as mãos e pés tem hiperemia e edema. Na fase aguda, há hiperemia e edema doloroso de mãos/palmas e pés/plantas que evoluem para descamação na fase de convalescença. Descamação membranosa das pontas dos dedos, descamação na junção da unha e pele dos dedos das mãos e dos pés podem apresentar um sulco transversal no dedo e nas unhas dos pés e, em casos graves, a descamação das unhas pode ser observada na fase de convalescença (MARRANI E, et al., 2018).

Exames auxiliares mostram contagem elevada de leucócitos e plaquetas, aumento da proteína C reativa, sedimentação acelerada de células sanguíneas, entre outros, na DK (NIE H, et al., 2021). A trombocitose está frequentemente presente, embora geralmente na segunda semana da doença. Níveis elevados de transaminase sérica, γ -glutamil transpeptidase, bilirrubina e hipoalbuminemia, bem como piúria estéril, são frequentemente descritos na literatura (MORISHITA KA e GOLDAM RD, 2020).

Estudos mostram que a DK afeta frequentemente as artérias de pequeno e médio calibre, particularmente as artérias coronárias, portanto, se não tratada, pode levar a complicações graves, como aneurisma coronariano (ACC), trombose, estenose e até morte súbita. Até 25% dos pacientes com DK estão em risco de inflamação grave da artéria coronária e aneurisma (NIE H, et al., 2021).

Se não for tratada, cerca de um quarto das crianças que atendem aos critérios clínicos terão inflamação da artéria coronária, incluindo aneurismas. Casos incompletos, aqueles que não preenchem quatro dos cinco critérios clássicos, apresentam risco semelhante de aneurisma coronariano (LINDQUIST ME e HICAR MD, 2019).

A obtenção de uma história detalhada e a realização de um exame físico detalhado com índice de suspeição são fundamentais na avaliação da DK. Também não é incomum que uma criança tenha infecção concomitante, como DK e infecção concomitante do trato respiratório superior ou infecção do trato urinário. A presença de um diagnóstico diferencial como mononucleose infecciosa ou escarlatina é, muitas vezes, usada como evidência para excluir a DK como diagnóstico. No entanto, há evidências crescentes de que esses agentes infecciosos podem atuar como desencadeantes da DK. Portanto, é importante ter em mente que a presença de um agente infeccioso não exclui o diagnóstico de DK (TAN JMC, et al., 2021).

Várias crianças podem ter formas incompletas ou atípicas de DK e a discriminação de tais formas de infecções e outras condições febris da infância é um desafio árduo mesmo para um pediatra experiente:

escolásticamente, a DK incompleta deve ser considerada no caso de crianças com febre inexplicada por mais de 5 dias associado a 2 ou 3 manifestações clássicas, enquanto a DK atípica no caso de crianças com febre inexplicada por mais de 5 dias associada a sinais clínicos não clássicos que não respondem a uma terapia adequada (MARCHESI A, et al., 2018).

Alguns pacientes também podem apresentar características clínicas atípicas, como insuficiência renal, neurite, artrite periférica, hidropisia da vesícula biliar, miocardite, edema testicular, infiltrados pulmonares e derrames pleurais, diarreia, vômito e dor abdominal, abdome cirúrgico agudo e síndrome hemofagocítica e piúria estéril que não são comumente observadas na DK. Além disso, a descamação perineal é um sinal clínico importante. Geralmente aparece alguns dias antes do aparecimento da descamação periungueal e pode fornecer a pista diagnóstica inicial. Irritabilidade extrema, desproporcional à doença, é observada em crianças com DK, especialmente em lactentes jovens (TAN JMC, et al., 2021; SINGH S, et al., 2018).

O curso clínico da doença

O curso clínico da DK pode ser dividido em três fases: aguda (1^a-2^a semana), em que o diagnóstico deve ser estabelecido e o tratamento iniciado; subaguda (3^a-4^a semana), caracterizada por defervescência, descamação da pele periungueal, trombocitose e eventual formação de ACC; e fase de convalescença (5^a-8^a semana), na qual todos os sinais de DK desaparecem, os marcadores inflamatórios diminuem para o normal e podem aparecer recuos nas unhas (linhas de Beau). O dano vascular da fase aguda, que inclui a rápida destruição das células endoteliais, da lâmina elástica e das células do músculo liso medial, resulta na formação de aneurisma. A irritabilidade extrema da criança é característica durante a fase aguda da DK (MARCHESI A, et al., 2018; SEKI M e MINAMI T, 2022).

Síndrome Inflamatória Multissistêmica Semelhante à Doença de Kawasaki em Crianças com Covid-19

A doença de coronavírus-19 (Covid-19) geralmente é leve em crianças. Recentemente, crianças infectadas com Covid-19 desenvolveram um quadro grave de síndrome inflamatória semelhante à doença de Kawasaki, levando a um aumento incomum de 30 vezes na incidência dessa patologia (CHEN MR, et al., 2021; SANTOS BSD, et al., 2021).

De 3 a 6 semanas após a doença ou exposição a pessoas com Covid-19, algumas crianças são afetadas pela síndrome inflamatória multissistêmica em crianças (MIS-C). Aqueles com MIS-C frequentemente apresentam sintomas gastrointestinais, coagulopatia e choque, além de sintomas atípicos da DK com febre intratável, lesões mucocutâneas, linfadenopatia e/ou eventos cardiovasculares, que alertam os médicos para o reconhecimento precoce e adotar o regime de tratamento da DK. A infecção por SARS-CoV-2 está gerando uma síndrome hiperinflamatória grave em pacientes pediátricos, análoga à DK. A provável fisiopatologia pós-viral da vasculite e a exacerbação de citocinas inflamatórias, presentes tanto na Covid-19 quanto na DK, corroboram a hipótese de que o novo coronavírus desencadeia uma DK grave, apresentando sintomas marcantes e maior incidência de complicações (CHEN MR, et al., 2021; SANTOS BSD, et al., 2021).

Complicações da DK

As complicações potencialmente fatais da DK incluem a síndrome de ativação macrófagica (SAM) e a síndrome do choque da doença de Kawasaki (KDSS). A SAM é um processo inflamatório sistêmico causado pela ativação, proliferação e infiltração excessiva de células T e macrófagos, manifestando-se em apenas 1,1% dos pacientes. A KDSS refere-se a uma diminuição de mais de 20% na pressão arterial sistólica normal, levando à instabilidade hemodinâmica. Acomete 1,5 a 7% dos pacientes, devendo ser identificada precocemente, pois pode evoluir para choque com fortes respostas inflamatórias que resultam em doença arterial coronariana e disfunção de múltiplos órgãos (SANTOS BSD, et al., 2021).

Tratamento

A terapia com imunoglobulina intravenosa única (IVIG) pode reduzir o risco de abaulamento da parede da artéria e ACC, o que pode levar a um ataque cardíaco. Até agora, o uso combinado de altas doses de IVIG e aspirina continua sendo o tratamento padrão para a DK. O tratamento com IVIG geralmente fornece seus efeitos anti-inflamatórios por meio da neutralização dos antígenos infecciosos ou autoanticorpos patogênicos,

inibição de fatores de necrose tumoral (TNF)- α e liberação de citocinas inflamatórias e regulação da função das células B e T. A IGIV na dose de 2 g/kg de peso corporal é o tratamento de escolha para a DK, preferencialmente no 10º dia, melhor se no 7º dia da doença, mas o mais rápido possível após o diagnóstico (ZHANG RL, et al., 2020; MARCHESI A, et al., 2021).

O tratamento com IGIV leva à regressão do ACC em 60-75% dos pacientes com Doença de Kawasaki. No entanto, os mecanismos exatos pelos quais a IGIV reduz a taxa de complicações cardiovasculares são desconhecidos (RIVAS MN e ARDITI M, 2020).

O tratamento único com ácido acetilsalicílico (AAS) mostra atividade anti-inflamatória significativa (em uma dose alta de 30-100 mg/kg/dia), atividade antiplaquetária (em uma dose baixa de 3-5 mg/kg/dia) e pode reduzir o risco de trombose vascular. Foi relatado que o AAS combinado com IVIG possui papel anti-inflamatório e antiplaquetário durante as diferentes fases da DK (ZHANG RL, et al., 2020). A duração total do tratamento antiplaquetário é de 6 a 8 semanas em pacientes com DK sem ACC, enquanto é mantido até a resolução das lesões coronarianas em pacientes com ACC (MARCHESI A, et al., 2021).

De fato, cerca de 10 a 20% dos pacientes não responderam ao tratamento primário padrão e desenvolveram resistência à IGIV. A falta de resposta, como febre persistente após o tratamento padrão com IVIG, foi considerada como DK resistente com risco aumentado de complicações com risco de vida, como a Síndrome do Choque da Doença de Kawasaki (KDSS) síndrome de ativação KD-macrófago (KD-MAS) (ZHANG RL, et al., 2020).

Pacientes resistentes à IGIV têm um risco aumentado de desenvolver ACC. Para pacientes que não respondem ao tratamento inicial com IVIG, uma série de terapias alternativas para reduzir a inflamação tem sido defendida, incluindo esteróides e tratamento com inibidores do fator de necrose tumoral (TNF). Há evidências crescentes de estudos recentes de que outros agentes anti-inflamatórios, incluindo ciclosporina A (CyA) e anakinra [um antagonista do receptor de interleucina 1 (IL1-RA)] podem ser benéficos na redução do dano da artéria coronária e, ao mesmo tempo, no controle da inflamação em processo em pacientes com DK (MENIKOU S, et al., 2019).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Doença de Kawasaki é a vasculite de vasos médios mais comum em crianças. Seu curso clínico é dividido em três fases: aguda, subaguda, convalescença. A imunoglobulina intravenosa única (IGIV) na dose de 2 g/kg de peso corporal é o tratamento de escolha para a DK, preferencialmente no 10º dia, melhor se no 7º dia da doença, mas o mais rápido possível após o diagnóstico. Se não tratada, está associada ao desenvolvimento de aneurismas de artéria coronária.

REFERÊNCIAS

1. CHEN MR, et al. Phenotype, Susceptibility, Autoimmunity, and Immunotherapy Between Kawasaki Disease and Coronavirus Disease-19 Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Front Immunol*, 2021; 12: 632890.
2. GALLIZZI R, et al. Kawasaki disease epidemic: pitfalls. *Ital J Pediatr*, 2020; 46(1): 121.
3. GONÇALVES LF, et al. Kawasaki and Covid-19 disease in children: a systematic review. *Rev Assoc Med Bras* (1992), 2020; 66(2): 136-142.
4. KANEKO K, et al. Our Evolving Understanding of Kawasaki Disease Pathogenesis: Role of the Gut Microbiota. *Front Immunol*, 2020; 11:1616.
5. LINDQUIST ME, HICAR MD. B Cells and Antibodies in Kawasaki Disease. *Int J Mol Sci*, 2019; 20(8): 1834.
6. MARCHESI A, et al. Kawasaki disease: guidelines of the Italian Society of Pediatrics, part I - definition, epidemiology, etiopathogenesis, clinical expression and management of the acute phase. *Ital J Pediatr*, 2018; 44(1): 102.
7. MARCHESI A, et al. Revised recommendations of the Italian Society of Pediatrics about the general management of Kawasaki disease. *Ital J Pediatr*, 2021; 47(1): 16.
8. MARRANI E, et al. How Should We Classify Kawasaki Disease?. *Front Immunol*, 2018; 9:2974.
9. MENIKOU S, et al. Kawasaki Disease: The Role of Immune Complexes Revisited. *Front Immunol*, 2019; 10:1156.
10. MORISHITA KA e GOLDAM RD. Kawasaki disease recognition and treatment. *Can Fam Physician*, 2020; 66(8): 577-579.

11. NIE H, et al. Five immune-gene-signatures participate in the development and pathogenesis of Kawasaki disease. *Immun Inflamm Dis*, 2021; 9(1): 157-166.
12. PADILLA LA, et al. Kawasaki Disease and Clinical Outcome Disparities Among Black Children. *J Pediatr*, 2021; 229: 54-60.
13. RIFE E e GEDALIA A. Kawasaki Disease: an Update. *Curr Rheumatol Rep*, 2020; 22(10): 75.
14. RIVAS MN e ARDITI M. Kawasaki disease: pathophysiology and insights from mouse models. *Nat Rev Rheumatol*, 2020; 16(7): 391-405.
15. ROWLEY AH. Is Kawasaki disease an infectious disorder? *Int J Rheum Dis*, 2018; 21(1): 20-25.
16. SANTOS BSD, et al. Clinical-Epidemiological relation between SARS-COV-2 and Kawasaki Disease: an integrative literature. *Rev Paul Pediatr*, 2021;39: e2020217.
17. SEKI M e MINAMI T. Kawasaki Disease: Pathology, Risks, and Management. *Vasc Health Risk Manag*, 2022; 18: 407-416.
18. SINGH S, et al. Diagnosis of Kawasaki disease. *Int J Rheum Dis*, 2018; 21(1):36-44.
19. TAN JMC, et al. Primary care approach to Kawasaki disease. *Singapore Med J*, 2021; 62(1): 2-7.
20. TREMOULET AH. Adjunctive therapies in Kawasaki disease. *Int J Rheum Dis*, 2018; 21(1): 76-79.
21. WANG L, et al. Kawasaki Disease- Management Strategies Given Symptoms Overlap to Covid-19: A Review. *JNMA J Nepal Med Assoc*, 2021; 59(236): 417-424.
22. ZHANG RL, et al. Current pharmacological intervention and development of targeting IVIG resistance in Kawasaki disease. *Curr Opin Pharmacol*, 2020; 54:72-81.