

PAOLO RUGGERO ERRANTE

*Departamento de Farmacologia, Universidade
Federal de São Paulo, UNIFESP, São Paulo,
Brasil.*

*Recebido em janeiro de 2017.
Aprovado em maio de 2017.*

DOENÇA DE KAWASAKI

RESUMO

Introdução: A doença de Kawasaki é uma vasculite sistêmica aguda, sendo considerada a principal causa de doença cardíaca adquirida em crianças abaixo de cinco anos de idade. Pode acometer crianças de todas as raças, apresentando maior incidência em descendentes asiáticos. Caracteriza-se por febre, conjuntivite bilateral não exsudativa, eritema e edema de língua, lábios e mucosa oral, linfonodomegalia cervical e exantema polimórfico. Aneurismas e estenoses de artérias coronarianas são comuns em 20 a 25% dos pacientes não tratados, podendo levar ao infarto do miocárdio e morte súbita. O tratamento com imunoglobulina intravenosa é efetivo e deve ser iniciado precocemente para se evitar sequelas cardíacas. **Método:** A revisão foi realizada por levantamento bibliográfico de banco de dados obtidos através de pesquisa no LILACS, MEDLINE e PUBMED. **Resultados:** A revisão literária demonstra a importância do diagnóstico e tratamento da doença de Kawasaki, evitando o surgimento de alterações cardíacas. **Conclusão:** A doença de Kawasaki é uma vasculite sistêmica aguda que leva ao surgimento de doença cardíaca principalmente em crianças com menos de cinco anos de idade. As opções terapêuticas são eficazes no controle dos sintomas e alterações vasculares cardíacas.

Palavras-Chave: Doença de Kawasaki. Vasculite; doença cardíaca. Aneurisma. Imunoglobulinas endovenosas.

KAWASAKI DISEASE

ABSTRACT

Introduction: Kawasaki disease is a systemic acute vasculitis, considered the principal cause of acquired cardiac disease in children less than five years of age. The disease can affect children of all races, with higher incidence among Asian descendants. The disease is characterized by fever, bilateral non-exudative conjunctivitis, redness and swelling of the tongue, lips and oral mucosa, enlargement of cervical lymph node and polymorphic exanthema. Aneurysms and stenosis of coronary arteries occur in 20 to 25% of untreated patients and subsequently can lead to myocardial infarction and sudden death. Treatment with intravenous immunoglobulin is effective and should be initiated early to prevent cardiac sequel. **Method:** A review was conducted by bibliographic database obtained through research in LILACS, MEDLINE and PubMed. **Results:** The literature review shows the importance of early diagnosis and treatment of Kawasaki disease, preventing cardiac damage. **Conclusion:** Kawasaki disease is a systemic acute vasculitis can be leave to cardiac disease especially in children's with less five years old. Therapeutics options are efficient to the control of symptoms and cardiac vascular alterations.

Keywords: Kawasaki disease. Vasculitis. Cardiac disease. Aneurism. Intravenous immunoglobulin.

INTRODUÇÃO

A doença de Kawasaki (DK) é uma vasculite aguda e multissistêmica que compromete vasos sanguíneos de pequeno e médio calibre, em especial do coração, frequentemente observado em crianças com 6 meses a cinco anos de idade. A DK é a causa mais comum de doença cardíaca adquirida em crianças, cuja relação entre meninos e meninas é de 1.5/1 a 1.7/1 ^{1,2,3}.

A DK é mais comum em países da Ásia e em crianças descendentes de asiáticos, com incidência anual de 239.6/100.000 casos no Japão, 133.4/100.000 na Coreia e 66/100.000 em Taiwan, em crianças com menos de 5 anos de idade. Sua incidência anual varia de 18.5/100.000 nos EUA, 8.1/100.000 no Reino Unido e 6.2/100.000 na Suíça em crianças com menos de 5 anos de idade ¹.

Picos de incidência da DK aparecem entre janeiro a março, sugerindo uma contribuição ambiental ⁴. O aumento da frequência da DK entre asiáticos e seus descendentes e entre familiares de doentes sugerem uma predisposição genética ⁵.

Esta predisposição genética pode estar associada ao gene que codifica o inositol ^{1,4,5}-trifosfatase 3-quinase C (ITPKC), que atua como uma molécula reguladora negativa de linfócitos T. O polimorfismo desse gene leva ao aumento da atividade dos linfócitos T CD4 e da síntese de interleucina-2 (IL-2), promovendo aumento da atividade pró-inflamatória durante a fase aguda da DK em crianças japonesas e americanas descendentes de asiáticos ⁶. Variantes alélicas do gene CASP3 foram encontradas em crianças japonesas e norte americanas descendentes de asiáticos ⁷, da mesma forma que o gene codificador do canal de potássio ativado pelo cálcio, subfamília N, membro 2 (KCNN2), estando associado a um maior risco de desenvolvimento de lesão arterial coronariana como aneurismas gigantes e arritmia cardíaca ⁸.

Na DK a proporção de células T helper 17 (Th17) produtoras de citocinas pró-inflamatórias se encontra aumentada, e a proporção de células T regulatórias (Treg) produtoras de citocinas regulatórias se encontra diminuída, e este desequilíbrio amplifica a resposta inflamatória em pacientes com DK ⁹, e variações genéticas de genes associados a produção de citocinas regulatórias e seus receptores (TGFB2 e TGFBR2, respectivamente) foram associados a uma maior incidência de casos com formação de aneurisma coronariano e dissecação da artéria aorta ^{10,11}.

Outros genes descritos como associados a DK estão relacionados a função endotelial, metabolismo lipídico, adesão plaquetária ¹², quimiocinas ¹³, receptor de interleucina-1 (IL-1R) ¹⁴, fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) ¹⁵, metaloproteinases de matriz (MMP) -9 (MMP-9) e -13 (MMP-13) ^{16,17}, e o fator inibitório do receptor RAGE (s-RAGE) ^{18,19} (Tabela 1).

Outros estudos sugerem a participação de agentes infecciosos como o coronavírus, adenovírus ou vírus da parainfluenza tipo 3 ²⁰, ou de superantígenos bacterianos como as toxinas estafilocócicas e estreptocócicas na fisiopatogenia da DK ²¹. A presença de imunoglobulina A (IgA) contra inclusões citoplasmáticas do epitélio ciliar brônquico de crianças com DK sugere uma resposta imune dirigida contra antígenos virais ^{22,23}.

Tabela 1. Genes associados a Doença de Kawasaki.

	Genes
Citocinas	<i>IL-1β, IL-1Ra, IL-4, IL-6, IL-10, IL-18, MCP-1, TGF-β2, SMAD</i>
Quimiocinas	<i>CXCR1, CXCR2, CX3CR1, CCR2, CCR3, CCR5, CCL3LI</i>
Metaloproteinases de matriz	<i>MMP2, MMP3, MMP9, MMP12, MMP13, TIMP2</i>
Receptores para fragmento de IgG	<i>FCγR2A, FCγR2B, FCγR3A, FCγR3B</i>
HLA	<i>BW15, BW22J, BW44, BW51, B35, B37, CW09, RDB3*031⁺</i>
Outras moléculas	<i>CD14, CD40, MICA, PAFAH, Enos, Inos, MBL</i>

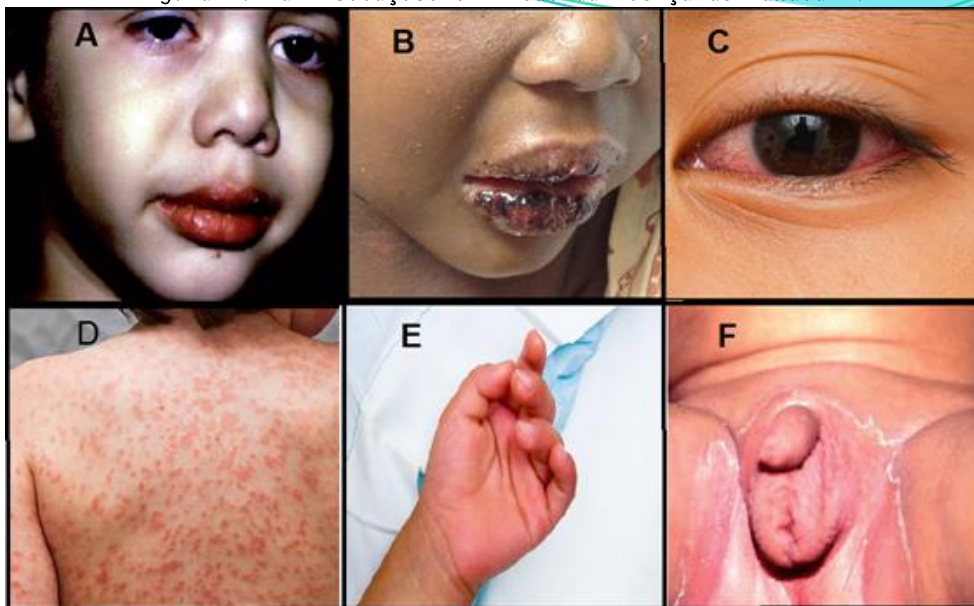
Esta provável predisposição genética associada a fatores ambientais, contribui para a alteração estrutural da parede das artérias de pequeno e médio calibre. Histologicamente é observada vasculite com tumefação de células endoteliais, degeneração nuclear e infiltração leucocitária na camada adventícia, edema da camada média e necrose de células musculares com destruição da lâmina elástica interna e externa. Esta vasculite está acompanhada de outros processos patológicos como miocardite, pericardite, vasculite, meningite, pneumonite, linfadenite e hepatite ²⁴.

MANIFESTAÇÃO CLÍNICA

Clinicamente a DK apresentar 3 fases: aguda, subaguda e de convalescença. A fase aguda possui duração de 1 a 2 semanas, com presença de febre remitente (39 a 40oC) e irritabilidade. Na ausência de tratamento pode perdurar por até 4 semanas. A febre responde ao uso de antipiréticos e imunoglobulinas para uso endovenoso (IGIV), mas não ao uso de antibióticos. Nesta fase podem surgir eritema (Figura 1A), edema com fissuras (Figura 1B), descamação e exsudação labial; língua com aspecto framboesiforme e enantema da mucosa orofaríngea ^{2,4}. A conjuntivite bilateral não exsudativa (Figura 1C) e iridociclite sem fotofobia são comuns nesta fase 1.

Na região palmar (Figura 1E) e plantar são observados eritema e/ou induração acompanhado de aumento da sensibilidade dolorosa. Duas a 3 semanas do início da fase aguda ocorre descamação perineal (Figura 1F) e periungueal dos pés e mãos ^{3,8}. Após 1 a 2 meses podem surgir linhas de Beau nas unhas afetadas ².

Figura 1. Manifestações clínicas da Doença de Kawasaki.



A. Vermelhidão, ressecamento e sangramento dos lábios. B. Edema e fissuras nos lábios. C. Conjuntivite. D. Rash cutâneo. E. Eritema palmar. F. Descamação perineal 25,26.

Rash cutâneo não pruriginoso aparece até o quinto dia de início da febre, e afeta o tronco (Figura 1D), braços e pernas, podendo estar acompanhado de exantema cutâneo, lesões maculopapulares eritematosas, rash urticariforme, escarlatiniforme, eritrodérmico ou purpúrico, com micropústulas na superfície extensora dos membros ^{27,28}.

A linfadenopatia cervical ocorre em 50 a 75% dos pacientes, sendo unilateral e localizados na região cervical anterior. Os linfonodos são indolores, não flutuantes e não supurativos. Todos estes sinais podem estar acompanhados por miocardite, derrame pericárdico, meningite asséptica, disfunção hepática e artrite ².

Após a resolução da fase aguda, surge a fase subaguda, onde o paciente apresenta irritabilidade, anorexia e conjuntivite que podem persistir por até 4 semanas. Neste período ocorre descamação periungueal, trombocitose, formação de aneurismas coronarianos e risco de morte súbita ³. Em menor proporção pode ocorrer paralisia do nervo facial, ataxia, encefalopatia, hemiplegia e infarto cerebral ^{1,2,3}.

Seis a 8 semanas depois do início da fase aguda surge a fase de convalescença ¹ que se manifesta na forma de febre persistente, citopenia e hepatoesplenomegalia, comum em pacientes com febre recorrente ou refratários ao tratamento com IGIV ²⁹.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO E LABORATORIAL

A Associação Americana de Cardiologia e a Sociedade Japonesa de Cardiologia ressaltam para o diagnóstico da DK a presença de alterações na velocidade de hemossedimentação, proteína C reativa, hiponatremia, hipoalbuminemia, e ecocardiograma para pesquisa de aneurisma coronariano ^{30,31}. Os critérios utilizados para a forma clássica ou típica da DK incluem febre durante pelo menos 5 dias acompanhada de conjuntivite bilateral não purulenta; alterações na língua e cavidade oral como rachaduras e edema dos lábios, língua com aspecto framboesiforme; adenopatia cervical e rash polimórfico acompanhado de exantema maculopapular, eritema com erupção multiforme ou escarlatiniforme. Após 2 a 3 semanas pode surgir descamação dos dedos das mãos e pés. Outros sintomas incluem êmese, diarreia, dor abdominal e dor articular ^{32,33,34,35}. Achados clínicos secundários estão descritos na tabela 2.

Tabela 2: Critérios diagnósticos da doença de Kawasaki.

Principais achados clínicos
Febre por no mínimo 5 dias
Conjuntivite não purulenta
Língua framboesiforme, eritema e edema de orofaringe, fissuras e eritema labial
Eritema e edema de mãos e pés, descamação periungueal
Exantema escarlatiniforme, morbiliforme ou polimórfico
Linfonodomegalia cervical
Achados clínicos secundários
Sistema nervoso central: meningite asséptica, surdez neurosensorial
Pele e anexos: linhas de Beau, gangrena de dedos
Cardíaco: miocardite, pericardite, regurgitação valvular, aneurisma coronariano
Musculoesquelético: poliartrite e/ou artralgia, rabdomiólise
Gastrointestinal: diarreia, dor abdominal, vômitos, disfunção hepática, pancreatite, colangite, intussuscepção, pseudo-obstrução intestinal, ascite, infarto esplênico
Pulmonar: derrame pleural, infiltrado pulmonar reticulogranular, atelectasia
Geniturinário: uretrite, prostatite, cistite, priapismo, insuficiência renal aguda, orquite, síndrome nefrótica

Pacientes com suspeita de DK que não se encaixam nestes achados podem ser diagnosticados pela presença de alterações coronarianas visualizadas no ecocardiograma ³⁶.

Na forma incompleta ou atípica da DK os critérios incluem febre nos últimos 5 dias acompanhada de 2 a 3 sintomas típicos da DK. Deve-se realizar ecocardiografia em crianças com menos de 6 meses de idade após o surgimento dos sintomas sugestivo de DK acompanhados de alterações laboratoriais (Tabela 3) ^{37,38,39}. O eletrocardiograma pode apresentar arritmias com prolongamento do intervalo PR ou alterações não específicas no segmento ST e onda T ⁴⁰.

O raio x de tórax pode revelar infiltração peribrônquica, derrame pleural ou atelectasia que surgem 10 dias após o início da doença. O ecocardiograma tridimensional pode ser utilizado para a localização de trombose. A angiografia coronariana por ressonância magnética pode revelar estenose, trombose e hiperplasia da camada íntima das artérias coronarianas ⁴¹.

Tabela 3: Alterações laboratoriais na doença de Kawasaki.

Leucocitose com neutrofilia e desvio a esquerda
Anemia normocítica e normocrômica
Elevação da velocidade de hemossedimentação
Elevação da proteína C reativa
Trombocitose
Aumento moderado das transaminases
Piúria estéril
Pleocitose do líquido cefalorraquidiano, com predomínio de células mononucleares
Hiponatremia
Líquido sinovial com leucocitose

MANIFESTAÇÕES CARDIOVASCULARES E EXAMES DE IMAGEM CARDÍACA

As manifestações cardíacas podem ser exacerbadas na fase aguda, na forma de miocardite, pericardite, endocardite, comprometimento valvar e coronariano com repercussão hemodinâmica ¹.

No exame clínico as crianças podem apresentar taquicardia, sopro pansistólico e ritmo de galope ^{2,3}. Embora a maioria das crianças apresente contratilidade miocárdica anormal na ecocardiografia durante a fase aguda, a função cardíaca normalmente é restabelecida com a terapia com IGIV ⁴².

A frequência de envolvimento coronariano é maior nos lactentes com menos de 6 meses de vida em relação aqueles com 6 a 12 meses de idade. A dilatação coronariana é observada com auxílio do ecocardiografia bidimensional ao redor do décimo dia de doença, com pico de ocorrência após 4 semanas de doença ^{3,4}. Os aneurismas são comuns durante este período, onde os aneurismas pequenos e fusiformes tendem a regredir, enquanto que os gigantes e saculares apresentam grande risco de desenvolvimento de trombose e estenose ^{43,44}.

O ecocardiograma é importante para detectar ectasia ou estreitamento nos segmentos proximais das artérias coronarianas antes da formação de aneurisma. Nos pacientes sem comprometimento cardíaco aparente, o ecocardiograma deve ser realizado na segunda semana e entre a sexta e a oitava semanas do início do quadro clínico ⁴⁴.

Outras opções diagnósticas incluem a ressonância nuclear magnética (RNM), angioressonância, tomografia computadorizada de alta resolução e angiografia. A RNM e a angioressonância indicam a presença de aneurismas em ramos distais das coronárias, e a angioressonância é útil em estágios precoces da doença em crianças com menos de 6 meses de idade ⁴⁵.

A tomografia computadorizada de alta resolução é capaz de detectar calcificações na parede arterial ⁴⁶, e a angiografia é indicada para crianças com 6 a 12 meses de idade que apresentem sinais de isquemia miocárdica no ecocardiograma de estresse, e na suspeita de aneurismas múltiplos e/ou gigante, e estenose coronariana ^{1,2}.

Resolução angiográfica após 1 ou 2 anos a partir do início do quadro clínico é observada em 50 a 67% dos vasos com aneurismas coronarianos, principalmente em crianças com idade inferior a 1 ano que apresentem aneurismas pequenos ou médios, aneurismas fusiformes ou localizados em segmentos distais das artérias coronárias. Evolução angiográfica desfavorável está associada com estenose, oclusão ou tortuosidade coronariana ⁴⁷, que podem levar ao infarto agudo do miocárdio (IAM) por oclusão trombótica do aneurisma ou estenose coronariana ⁴⁸.

Em virtude da maior taxa de mortalidade em adultos com DK diagnosticada durante a infância, é indicado a cada 3 a 5 anos para as crianças com DK a realização de eletrocardiograma e ecocardiograma, acrescidos de testes de esforço e exames de perfusão miocárdica em crianças com mais de 10 anos de idade. Se o teste de esforço for sugestivo de isquemia cardíaca, está indicada a angiografia coronariana ^{1,2,3}.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico diferencial para DK inclui a escarlatina, que apresenta exantema com descamação palmo-plantar, enantema de mucosa oral, língua framboesiforme, faringite exsudativa e linfonodomegalia ⁴⁹, e o eritema perineal toxinomediado recorrente, uma doença cutânea mediada por superantígenos produzidos por estreptococos e estafilococos, que causa eritema perineal com descamação, enantema de mucosa oral, língua framboesiforme e eritema palmo-plantar descamativo ⁵⁰. Outras doenças que incluem o diagnóstico diferencial da DK estão descritas na tabela 4.

Tabela 4: Diagnóstico diferencial da doença de Kawasaki.

Síndrome de Stevens Johnson
Farmacodermias
Artrite reumatóide juvenil
Febre maculosa
Exantema viral febril (sarampo, adenovírus, enterovírus, vírus Epstein-Barr)
Síndrome da pele escaldada estafilocócica
Síndrome do choque tóxico
Leptospirose
Escarlatina
Eritema perineal toxinomediado recorrente
Linfadenite cervical bacteriana
Intoxicação por mercúrio

TRATAMENTO

O tratamento durante a fase aguda da DK tem por objetivo reduzir a resposta inflamatória na parede da artéria coronária, diminuindo o risco de surgimento de trombose e aneurisma. O tratamento na fase subaguda e de convalescença previne o surgimento de infarto do miocárdio ^{1,2,3}. As IGIV são utilizadas na fase aguda nos primeiros 7 a 10 dias da doença, na dose de 2g/kg de peso vivo em infusão única durante 10 a 12 horas, juntamente com ácido acetilsalicílico (AAS) na dose de 80-100mg/kg dividido em quatro tomadas diárias para potencializar o efeito da IGIV ^{51,52}.

Cerca de 10% dos pacientes com DK não respondem a primeira dose de IGIV, com persistência da febre ou sua recrudescência 36 horas após a infusão de IGIV. Recomenda-se uma segunda aplicação de IGIV na dose de 2g/kg de peso vivo ^{53,54,55}. A utilização de IGIV pode causar cefaléia, febre, calafrios, hipotensão, leucopenia, neutropenia e proteinúria. Em casos raros ocorre meningite asséptica, trombose, choque anafilático, insuficiência renal aguda, dermatite eczematosa, alopecia e eritema multiforme ⁵⁶.

O tempo de utilização e dose do AAS varia, onde a dose pode ser reduzida⁴⁸ a 72 horas após o término do estado febril; ou pode ser mantido por 14 dias em altas doses, estendendo-se por 48 a 72 horas depois do desaparecimento da febre. A seguir a dose de AAS é diminuída para 3-5mg/kg/dia durante 6 a 8 semanas a partir do início da doença. Pode ocorrer Síndrome de Reye em crianças com DK e infecção por varicela ou influenza^{1,2,3}.

Os corticosteróides (metilprednisolona, prednisona) são utilizados em pacientes que não responderam ao tratamento inicial com IGIV e AAS, na forma de pulsoterapia, 30mg/kg/dia infundida durante 2 a 3 horas, uma vez ao dia durante 3 dias⁵⁷.

Também são utilizados imunossupressores como ciclofosfamida ou ciclosporina associados a corticosteróides para abolir a febre, porém estes não interferem com o curso das alterações cardíacas^{58,59}. Pode-se utilizar o metotrexato (10mg/m² de superfície corpórea 1x/semana), para interrupção da febre e da dilatação das artérias coronarianas⁶⁰.

Outros agentes antiplaquetários podem ser utilizados (clopidogrel, ticlopidina, dipiridamol) associados ao AAS para inibir a agregação plaquetária. O abciximab, um anticorpo monoclonal inibidor do receptor de glicoproteína IIb/IIIa plaquetário, tem sido utilizado nas fases aguda e subaguda da DK⁶¹.

O infliximab é um anticorpo monoclonal contra o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), tendo sido descrito como apresentando resultados satisfatórios no controle da febre e formação de aneurismas⁶². Outros estudos utilizando anticorpos monoclonais, como anakinra (anti-receptor de IL-1), tocilizumab (anti-receptor de IL-6) e rituximab (anti-CD20) estão limitados a alguns relatos de caso^{63, 64, 65, 66}.

CONCLUSÃO

A DK é uma vasculite sistêmica com manifestações cutâneas que causa vasculite, formação de aneurismas coronarianos, estenose e trombose que podem levar ao surgimento de doenças cardíacas em crianças com menos de 5 anos de idade. As fases clínicas da DK incluem a fase aguda, subaguda e de convalescença. O diagnóstico é realizado clinicamente, acompanhado de exames laboratoriais indicativos de inflamação sistêmica e alterações cardíacas avaliadas por ecocardiografia. O tratamento precoce com IGIV e AAS diminui o risco de surgimento de trombose e estenose coronária.

REFERÊNCIAS

1. Kim KY, Soo Kim DS. Recent advances in Kawasaki Disease. *Yonsei Med J.*, v.57, n.1,15-21, 2016.
2. Saguil A, Fargo M. Diagnosis and management of Kawasaki Disease. *Am Fam Physician.*, v. 91, n. 6, 365-371, 2015.
3. Alexoudi I, Kanakis M, Kapsimali V, et al. Kawasaki disease: Current aspects on aetiopathogenesis and therapeutic management. *Autoimmun Rev.*, v. 10, 544-547, 2011.
4. Burns JC, Herzog L, Fabri O, et al. Kawasaki Disease Global Climate Consortium. Seasonality of Kawasaki disease: a global perspective. *PLoS One.* v. 8, n. 9, e74529, 2013.
5. Uehara R, Belay ED. Epidemiology of Kawasaki disease in Asia, Europe, and the United States. *J Epidemiol.*, v. 22, 79-85, 2012.
6. Onouchi Y, Gunji T, Burns JC, et al. ITPKC functional polymorphism associated with Kawasaki disease susceptibility and formation of coronary artery aneurysms. *Nat Genet.*, v. 40, 35-42, 2008.

7. Onouchi Y, Suzuki Y, Suzuki H, Terai M, et al. ITPKC and CASP3 polymorphisms and risks for IVIG unresponsiveness and coronary artery lesion formation in Kawasaki disease. *Pharmacogenomics J.*, v. 13, 52-59, 2013.
8. Kim JJ, Park YM, Yoon D, et al. Identification of KCNN2 as a susceptibility locus for coronary artery aneurysms in Kawasaki disease using genome-wide association analysis. *J Hum Genet.*, v. 58, 521-525, 2013.
9. Jia S, Li C, Wang G, et al. The T helper type 17/regulatory T cell imbalance in patients with acute Kawasaki disease. *Clin Exp Immunol.*, v. 162, 131-137, 2010.
10. Shimizu C, Jain S, Davila S, et al. Transforming growth factor-beta signaling pathway in patients with Kawasaki disease. *Circ Cardiovasc Genet.*, v. 4, 16-25, 2011.
11. Chang CJ, Kuo HC, Chang JS, et al. Replication and meta-analysis of GWAS identified susceptibility loci in Kawasaki disease confirm the importance of B lymphoid tyrosine kinase (BLK) in disease susceptibility. *PLoS One.* v. 8, e72037, 2013.
12. Yoom KL. Update of genetic susceptibility in patients with Kawasaki disease. *Korean J Pediatr.*, v. 58, n. 3, 84-88, 2015.
13. Breunis WB, Biezeveld MH, Geissler J, et al. Polymorphisms in chemokine receptor genes and susceptibility to Kawasaki disease. *Clin Exp Immunol.*, v. 150, 83-90, 2007.
14. Wu SF, Chang JS, Wan L, et al. Association of IL-1Ra gene polymorphism, but no association of IL-1beta and IL-4 gene polymorphisms, with Kawasaki disease. *J Clin Lab Anal.*, v. 19, 99-102, 2005.
15. Cruz-Olivo F, García-Elorriaga G, González-Bonilla C, et al. Tumor necrosis factor -308 and lymphotoxin +252 polymorphisms in Mexican children with Kawasaki disease and coronary aneurysms. *Arch Med Res.*, v. 42, n. 7, 602-607, 2011.
16. Sakata K, Hamaoka K, Ozawa S, et al. Matrix metalloproteinase-9 in vascular lesions and endothelial regulation in Kawasaki disease. *Circ J.*, v. 74, n. 8, 1670-1675, 2010.
17. Ikeda K, Ihara K, Yamaguchi K, et al. Genetic analysis of MMP gene polymorphisms in patients with Kawasaki Disease. *Pediatr Res.*, v. 63, 182-185, 2008.
18. Wittkowski H, Hirono K, Ichida F, et al. Acute Kawasaki Disease is associated with reverse regulation of soluble receptor for advance glycation end products and its proinflammatory ligand S100A12. *Arthritis Rheum.*, v. 56, 4174-4181, 2007.
19. 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. *Pediatrics.* v. 114, 1708-1733, 2004.
20. Giray T, Biçer S, Küçük Ö, et al. Four cases with Kawasaki disease and viral infection: aetiology or association. *Infez Med.*, v. 24, n. 4, 340-344, 2016.
21. Principi N, Rigante D, Esposito S. The role of infection in Kawasaki syndrome. *J. Infect.*, v. 67, 1-10, 2013.
22. Rowley AH, Baker SC, Shulman ST, et al. Ultrastructural, immunofluorescence, and RNA evidence support the hypothesis of a "new" virus associated with Kawasaki disease. *J Infect Dis.*, v. 203, n. 7, 1021-1030, 2011.

23. Rowley AH, Baker SC, Shulman ST, et al. Cytoplasmic inclusion bodies are detected by synthetic antibody in ciliated bronchial epithelium during acute Kawasaki Disease. *J Infect Dis.*, v. 192, 1757-1766, 2005.
24. Dietz SM, Tacke CEA, Barbara A. Hutten BA, et al. Peripheral endothelial (dys)function, arterial stiffness and carotid intima-media thickness in patients after Kawasaki Disease: A systematic review and meta-analyses. *Plos One*. doi:10.1371/journal.pone.0130913, 2015.
25. Castro PA, Costa IMC, Urbano LMF. Doença de Kawasaki. *An Bras Dermatol.*, v. 84, n. 4, 317-331, 2009.
26. Saguil A, Fargo M, Grogan S. Diagnosis and management of Kawasaki disease. *American Family Physician.*, v. 9, n. 6, 365-372, 2015.
27. Ulloa-Gutierrez R, Acon-Rojas F, Camacho-Badilla K, et al. pustular rash in Kawasaki syndrome. *Pediatr Infect Dis J.*, v. 26, 1163-1165, 2007.
28. Kwan YW, Leung CW. Pustulo-vesicular skin eruption in a child with probable Kawasaki disease. *Eur J Pediatr.*, v. 164, 770-771, 2005.
29. Wang W, Gong F, Zhu W, et al. Macrophage activation syndrome in Kawasaki disease: more common than we thought? *Semin Arthritis Rheum.*, v. 44, n. 4, 405-410, 2015.
30. Muta H, Ishii M, Iemura M, et al. Effect of revision of Japanese diagnostic criterion for fever in Kawasaki on treatment and cardiovascular outcome. *Circ J.*, v. 71, 1791-1793, 2007.
31. Research Committee of the Japanese Society of Pediatric C, Cardiac Surgery Committee for Development of Guidelines for Medical Treatment of Acute Kawasaki D. Guidelines for medical treatment of acute Kawasaki disease: report of the Research Committee of the Japanese Society of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery (2012 revised version). *Pediatr Int.*, v. 56, n. 2, 135-158, 2014.
32. Patel RM, Shulman ST. Kawasaki disease: a comprehensive review of treatment options. *J Clin Pharm Ther.*, v. 40, n. 6, 620-625, 2015.
33. Yanagi S, Nomura Y, Masuda K, et al. Early diagnosis of Kawasaki disease in patients with cervical lymphadenopathy. *Pediatr Int.*, v. 50, 179-183, 2008.
34. Chakrabartty S, Pramanik S, Thapa R. Difficulties in the Diagnosis of Kawasaki Disease. *Indian Pediatr.*, v. 43, 728-731, 2006.
35. Singh S, Kawasaki T. Kawasaki Disease in India, lessons learnt over the last 20 Years. *Indian Pediatr.*, v. 53, n. 2, 119-124, 2016.
36. Holve TJ, Patel A, Chau Q, et al. Long-term cardiovascular outcomes in survivors of Kawasaki disease. *Pediatrics.* v. 133, e305-311, 2014.
37. Ulloa-Gutierrez R, Acon-Rojas F, Camacho-Badilla K, et al. Pustular rash in Kawasaki syndrome. *Pediatr Infect Dis J.*, v 26, 1163-1165, 2007.
38. Kwan YW, Leung CW. Pustulo-vesicular skin eruption in a child with probable Kawasaki disease. *Eur J Pediatr.*, v. 164, 770-771, 2005.
39. Eun LY, Kim JH, Jung JW, et al. Myocardial layers specific strain analysis for the acute phase of infant Kawasaki Disease. *Pediatr Cardiol.*, v. 37, n. 8, 1404-1408, 2016.
40. Shah V, Christov G, Mukasa T, et al. Cardiovascular status after Kawasaki disease in the UK. *Heart.* v. 101, n. 20, 1646-1655, 2015.

41. Serkan G, Arda S, Ercan T, Cizmeli MO. Coronary artery evaluation in Kawasaki disease by dual source multidetector CT coronary angiography in children. *Anadolu Kardiyol Derg.*, v. 8, 8-14, 2008.
42. Lin MT, Sun LC, Wu ET, et al. Acute and late coronary outcomes in 1073 patients with Kawasaki disease with and without intravenous γ immunoglobulin therapy. *Arch Dis Child.*, v. 100, n. 6, 542-547, 2015.
43. Newburger JW, Fulton DR. Kawasaki disease. *Curr Opin Pediatr.*, v. 16, 508-514, 2004.
44. Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, et al. Use of laboratory data to identify risk factors of giant coronary aneurysms due to Kawasaki disease. *Pediatr Int.*, 2004; v. 46, 33-38, 2004.
45. Miltner B, Poncelet A, Moniotte S. Multiple-Modality imaging of giant coronary artery aneurysms in Kawasaki Disease. *Ann Thorac Surg.*, v. 101, n. 3, 1201. doi: 10.1016/j.athoracsur.2015.04.052, 2016
46. Serkan G, Arda S, Ercan T, Cizmeli MO. Coronary artery evaluation in Kawasaki disease by dual source multidetector CT coronary angiography in children. *Anadolu Kardiyol Derg.*, v. 8, 8-14, 2008.
47. Kitamura S. Pediatric coronary artery revascularization surgery: development and effects on survival, cardiac events and graft patency for children with Kawasaki Disease coronary involvements. *Iran J Pediatr.*, v. 26, n. 1, e3875, 2016.
48. Baker AL, Newburger JW. Cardiology patient pages. Kawasaki disease. *Circulation.* v. 118, 110-112, 2008.
49. Rowley AH. The complexities of the diagnosis and management of Kawasaki Disease. *Infect Dis Clin North Am.*, v. 29, n. 3, 525-537, 2015.
50. Patrizi A, Raone B, Savoia F, et al. Recurrent toxin-mediated perineal erythema: eleven pediatric cases. *Arch Dermatol.*, v. 144, 239-243, 2008.
51. Choi MH, Park CS, Kim DS, et al. Prediction of intravenous immunoglobulin nonresponse Kawasaki disease in Korea. *Korean J Pediatr Infect Dis.*, v. 21, 29-36, 2014.
52. Saulsbury FT. Comparison of high-dose and low-dose aspirin plus intravenous immunoglobulin in the treatment of Kawasaki syndrome. *Clin Pediatr.*, v. 41, n. 8, 597-601, 2002.
53. Kim BY, Kim D, Kim YH, et al. Non-responders to intravenous immunoglobulin and coronary artery dilatation in Kawasaki Disease: predictive parameters in Korean children. *Korean Circ J.*, v. 46, n. 4, 542-549, 2016.
54. Rigante D, Andrezzi L, Fastiggi M, et al. Critical Overview of the Risk Scoring Systems to Predict Non Responsiveness to Intravenous Immunoglobulin in Kawasaki Syndrome. *Int J Mol Sci.*, 17:278; doi:10.3390/ijms17030278, 2016.
55. Seo E, Yu JJ, Jun H0, et al. Prediction of unresponsiveness to second intravenous immunoglobulin treatment in patients with Kawasaki disease refractory to initial treatment. *Korean J Pediatr.*, v. 59, n. 10, 408-413, 2016.
56. Vecchiatt G, Kerl K, Prins C, et al. Severe eczematous skin reaction after high-dose intravenous immunoglobulin infusion. *Arch Dermatol.*, v. 142, 213-217, 2006.
57. Yu JJ. Use of corticosteroids during acute phase of Kawasaki disease. *World J Clin Pediatr.*, v. 4, n. 4, 135-142, 2015.

58. Bar-Meir M, Kalisky I, Schwartz A, et al. Prediction of resistance to intravenous immunoglobulin in children with Kawasaki Disease. *J Pediatric Infect Dis Soc.*, pii: piw075. doi: 10.1093/jpids/piw075, 2017.
59. Burns JC, Franco A. The immunomodulatory effects of intravenous immunoglobulin therapy in Kawasaki disease. *Expert Rev Clin Immunol.*, v. 11, n. 7, 819-825, 2015.
60. Lee TJ, Kim KH, Chun JK, et al. Low-dose methotrexate therapy for intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. *Yonsei Med J.*, v. 49, n. 5, 714-718, 2008.
61. Williams RV, Wilke VM, Tani LY, et al. Does abciximab enhance regression of coronary aneurysms resulting from Kawasaki disease? *Pediatrics.* v. 109, 109-114, 2002.
62. Tremoulet AH, Jain S, Jaggi P, et al. Infliximab for intensification of primary therapy for Kawasaki disease: a phase 3 randomised, double-blind, placebo controlled trial. *Lancet.* v. 383, 1731-1738, 2014.
63. Shafferman A, Birmingham JD, Cron RQ. High dose anakinra for treatment of severe neonatal Kawasaki disease: a case report. *Pediatr Rheumatol Online J.*, v. 12, n. 26. doi: 10.1186/1546-0096-12-26. eCollection 2014.
64. Sauvaget E, Bonello B, David M, et al. Resistant Kawasaki disease treated with anti-CD20. *J Pediatr.*, v. 160, 875-876, 2012.
65. Cohen S, Tacke CE, Straver B, et al. A child with severe relapsing Kawasaki disease rescued by IL-1 receptor blockade and extracorporeal membrane oxygenation. *Ann Rheum Dis.*, v. 71, 2059-2061, 2012.
66. Yokota S, Kikuchi M, Nozawa T, et al. Pathogenesis of systemic inflammatory diseases in childhood: "Lessons from clinical trials of anti-cytokine monoclonal antibodies for Kawasaki disease, systemic onset juvenile idiopathic arthritis, and cryopyrin-associated periodic fever syndrome". *Mod Rheumatol.*, v. 25, n. 1, 1-10, 2015.