

COMPLICAÇÕES CARDIOVASCULARES DA DOENÇA DE KAWASAKI: UMA REVISÃO DE LITERATURA

CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS OF KAWASAKI DISEASE: A LITERATURE REVIEW

Gabriella Senise Nunes¹
Christianne Terra de Oliveira Azevedo²
Rachel Djmal Dantas³
Diogo Nelson Rodrigues Noronha⁴
Matheus da Silva Alvarenga⁵
Lorran da Costa Cruz Nascimento⁶

RESUMO: A Doença de Kawasaki é uma vasculite autolimitada que acomete, principalmente, crianças jovens e lactentes de etnia asiática. Essa enfermidade, no entanto, se tornou a principal causa de doenças cardíacas adquiridas nos países desenvolvidos, podendo causar repercussão não só na fase aguda da doença como posteriormente. Dessa forma, caso haja atraso para início do tratamento o risco de desfechos cardiovasculares indesejados pode chegar a 20%. O objetivo desse estudo foi definir as principais consequências cardiovasculares dessa vasculite e os fatores de risco associados ao desenvolvimento dessas, foi feita uma busca por trabalhos prévios nas plataformas PubMed e Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) usando os descritores “Kawasaki Disease Children's”, “Cardiovascular Complications” e “Coronary Artery Aneurysm” conectados pelo operador booleano “AND”, e após a aplicação de critérios de inclusão e exclusão um total de 24 artigos científicos foram selecionados. Através dos estudos analisados foi observado que os efeitos adversos cardiovasculares mais frequentemente relacionados com a Doença de Kawasaki foram aneurisma de artérias coronárias e infarto agudo do miocárdio. Além disso, foi identificado que existem fatores correlacionados ao próprio paciente e aos seus dados laboratoriais que aumentam as chances de tais complicações. Assim, evidencia-se o impacto do diagnóstico preciso, do tratamento precoce, que consiste na administração de imunoglobulina venosa e aspirina nos primeiros dez dias após o início da febre, e do seguimento desses pacientes na redução do risco de eventos cardiovasculares indesejados.

521

Palavras-chave: Crianças com Doença de Kawasaki. Complicações Cardiovasculares. Aneurismas de Artéria Coronária.

¹Discente do Curso de Medicina da Universidade de Vassouras; Vassouras, RJ, Brasil. ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-2063-6890>

²Pediatra e professora do Curso de Medicina da Universidade de Vassouras, Vassouras, RJ, Brasil.

³Discente do Curso de Medicina da Universidade de Vassouras; Vassouras, RJ, Brasil.

⁴Discente do Curso de Medicina da Universidade de Vassouras; Vassouras, RJ, Brasil.

⁵Discente do Curso de Medicina da Universidade de Vassouras; Vassouras, RJ, Brasil.

⁶Discente do Curso de Medicina da Universidade de Vassouras; Vassouras, RJ, Brasil.

ABSTRACT: Kawasaki Disease is a self-limited vasculitis that affects young childrens and infants of Asian ancestry. This illness, however, has become the most common cause of acquired heart disease in children in developed countries, and can cause repercussions not only in the acute phase but later. Thus, if there is a delay in starting treatment the risk of unwanted cardiovascular outcomes can reach 20%. The objective of this study was to define the main cardiovascular consequences of this vasculitis and risk factors associated with its development, a search for previous works was carried out on the PubMed and Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) platforms using the descriptors “Kawasaki Disease Children's”, “Cardiovascular Complications”, “Coronary artery aneurysm” connected by the Boolean operator “AND”, and after application of inclusion and exclusion criteria a total of 24 scientific article were selected. Through the studies analyzed, it was observed that the cardiovascular adverse effects more frequently related with Kawasaki Disease were coronary artery aneurysms and acute myocardial infarction. Furthermore, it was identified that exist factors correlated to the patient himself and his laboratory data that improve the chance of these complications. That way, the impact of accurate diagnosis, early treatment and support of these patients in reducing the risk of cardiovascular unwanted events is evidenced.

Keywords: Kawasaki Disease Childrens. Cardiovascular Complications. Coronary Artery Aneurysm.

INTRODUÇÃO

A Doença de Kawasaki (DK) é uma vasculite autolimitada de etiologia desconhecida que afeta, principalmente, artérias de médio calibre de lactentes e crianças jovens¹. O diagnóstico da DK clássica é baseado na presença de febre por mais de 5 dias e a presença de 4 ou mais dos seguintes critérios clínicos: conjuntivite bilateral não purulenta; eritema ou fissuras dos lábios, língua em framboesa, e/ou eritema da mucosa oral e faríngea; eritema e edema de mãos e pés na fase aguda ou descamação periungueal na fase subaguda; rash; linfadenopatia cervical maior ou igual 1,5 cm, geralmente unilateral².

A DK é relativamente frequente, principalmente em crianças de origem asiática, com uma incidência no Japão estimada em 264.8 por 100.000 crianças por ano³. Já nos Estados Unidos, a incidência presumida é de 20.8 por 100.000 crianças, uma taxa consideravelmente menor, mas que ainda assim representa um grande número de internações, correspondendo a cerca de 5523 hospitalizações por DK por ano⁴.

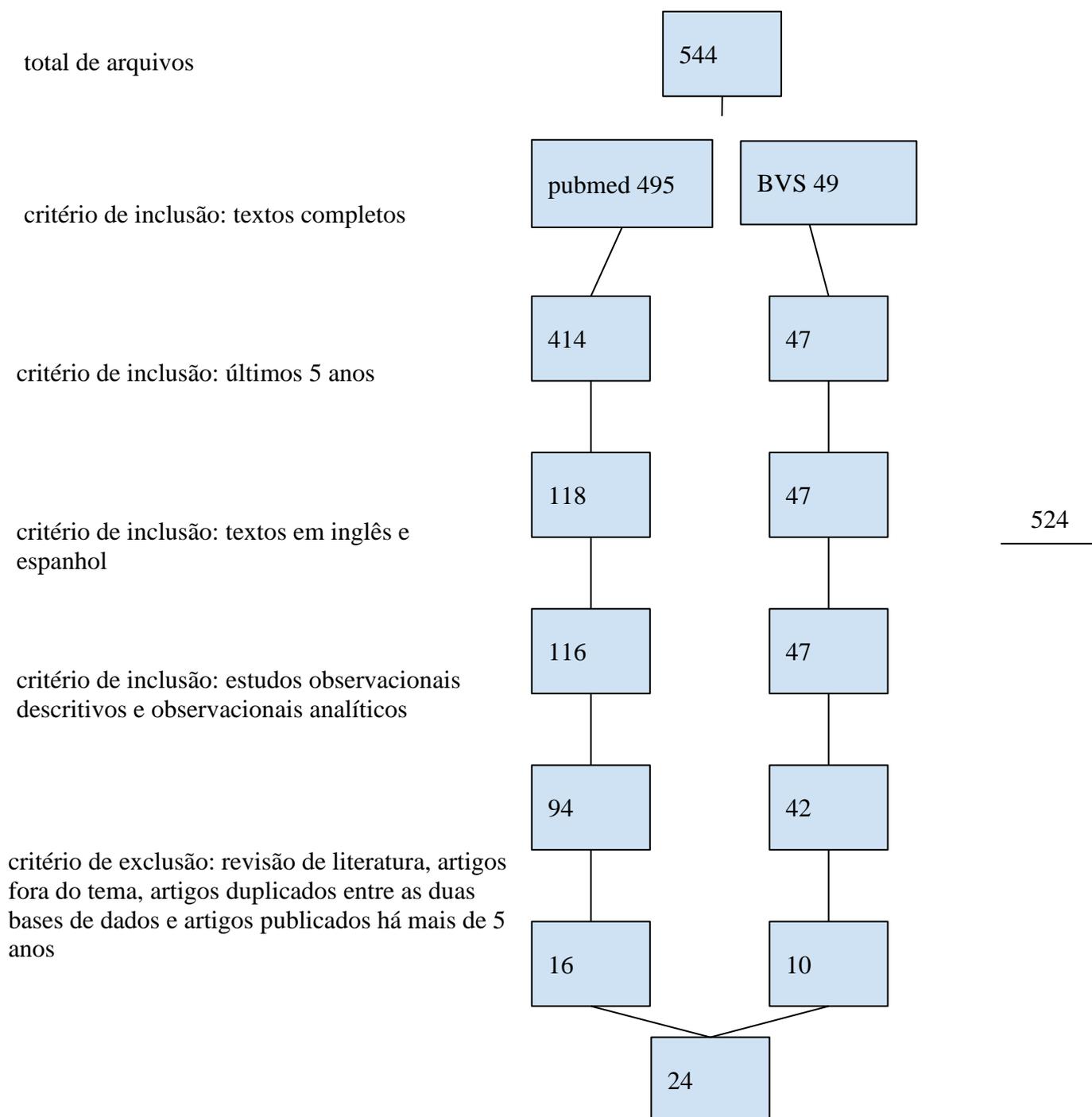
A enfermidade em questão é considerada a principal causa de doenças cardíacas adquirida em crianças em países desenvolvidos⁵. Pacientes com DK e grandes aneurismas de artérias coronárias (AAC), muitas vezes, sofrem com obstruções, trombozes, estenoses e principalmente, com grandes eventos cardíacos adversos, como angina, infarto do miocárdio (IAM) e inclusive morte⁶.

As complicações cardiovasculares são as que mais colaboram com a mortalidade e morbidade na DK, tanto na fase aguda da doença, quanto à longo prazo⁵. Desordens cardíacas podem acontecer em até 20% das crianças se não forem tratadas nos primeiros dias após o início da doença⁷, demonstrando o impacto do diagnóstico e tratamento precoce em reduzir a incidência dessas complicações nesses pacientes⁸. Dessa forma, o objetivo dessa revisão de literatura foi evidenciar os principais desfechos cardiovasculares que ocorreram em decorrência da DK e elucidar os principais fatores de risco associados ao desenvolvimento desses.

MATERIAL E MÉTODO

Trata-se de um estudo qualitativo através de uma revisão integrativa de literatura nas bases de dados PubMed e BVS. A busca pelos artigos foi realizada considerando os descritores “Kawasaki Disease Children's”, “Cardiovascular Complications” e “Coronary Artery Aneurysm”, utilizando o operador booleano “AND”. A revisão de literatura foi realizada seguindo as seguintes etapas: estabelecimento do tema; definição dos parâmetros de elegibilidade; definição dos critérios de inclusão e exclusão; verificação das publicações nas bases de dados; exame de informações encontradas; análise dos estudos encontrados e exposição dos resultados⁹. Foram incluídos no estudo artigos com textos completos; publicados nos últimos 5 anos (2016-2021); nos idiomas inglês e espanhol cujos estudos eram do tipo artigos originais, com delineamentos observacionais descritivos (relato de caso e série de casos) e observacionais analíticos (estudos de caso-controle, estudos de coorte). Foram excluídos artigos que os descritores não estavam associados, artigos de revisão de literatura, artigos não relacionados ao tema, artigos duplicados entre as duas bases de dados e artigos que foram publicados há mais de 5 anos, como representado na Figura 1

Figura 1. Fluxograma de identificação e seleção dos artigos selecionados nas bases de dados PubMed e BVS.



Fonte: Autora (2021).

RESULTADOS

A busca resultou em um total de 544 resultados. Foram encontrados 495 artigos na base de dados PubMed e 49 artigos na base de dados BVS. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 14 artigos da base de dados PubMed e 10 artigos do BVS.

Dos 24 artigos selecionados, 6 observaram os principais fatores de risco relacionados ao desenvolvimento de AAC tais como: Z score > 10, acometimento da artéria descendente anterior e artéria coronária direita, resistência a imunoglobulina intravenosa, maior contagem de plaquetas, início do tratamento tardio, definido como instituído após dez dias do início da febre, aumento da velocidade de hemossedimentação (VHS) e proteína C reativa (PCR), hipoalbuminemia, leucocitose, pacientes mais jovens durante o início da febre (menores que 1 ano) e etnia asiática. Os outros 18 artigos citaram as complicações cardiovasculares ocorridas em pacientes diagnosticados com DK, as principais são: AAC e IAM. Os outros desfechos cardiovasculares menos frequentes foram citados em menos estudos.

Quanto às complicações cardiovasculares, a mais frequente foi o AAC citada em 17 dos 24 artigos. O infarto agudo do miocárdio também foi um desfecho relevante, relatado em 6 artigos. Outras desordens cardiovasculares como trombose; cirurgia de revascularização miocárdica; mortes; anormalidades coronarianas; intervenção coronariana percutânea; transplante cardíaco; choque cardiogênico; lesões estenóticas; regurgitação valvar; e outros (hipocinesia miocárdica, angina e fibrilação ventricular) foram relatados em um número menor de estudos, conforme retratado no Gráfico 1.

Tabela 1. Caracterização dos artigos conforme autores, ano de publicação, número de amostras e principais complicações cardiovasculares apresentadas nos estudos.

Autores	Ano	Amostras	Principais conclusões relacionadas a complicações cardiovasculares
McCrindle BW, Manlhiot C, Newburger JW, Harahsheh AS, Giglia TM, Dallaire F, et al ¹⁰ .	2020	n=1651	Complicações cardiovasculares são mais comuns em pacientes com Z score >10.
Wang H, Song Y, Mu J, Shang J, Wang J, Ruan L ¹¹ .	2020	n=70	31 pacientes com AAC.
Yuan P, Su D, Mandal KD, Qin S, Zhao N, Pang Y ¹² .	2020	n=725	16 com trombose e 2 com oclusões trombóticas. 8 IAM, 2 mortes e 1

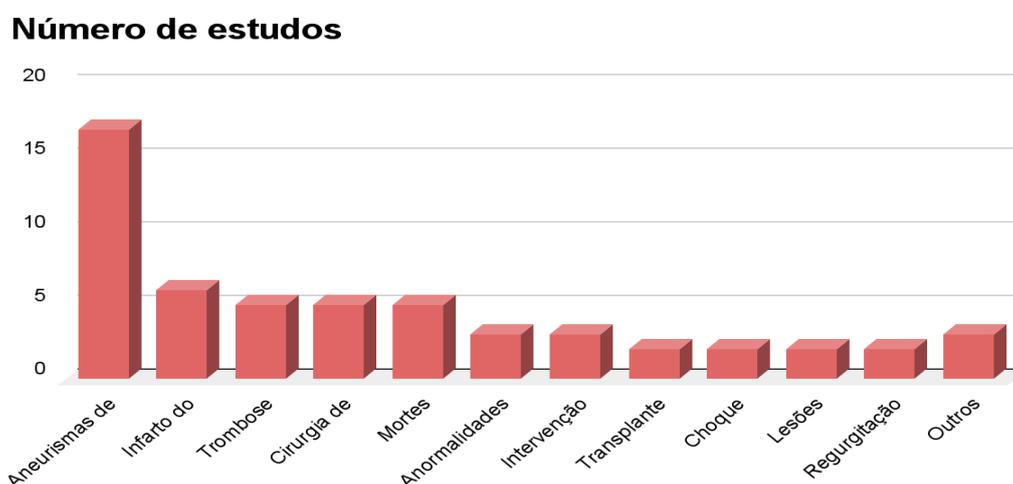
			cirurgia de revascularização miocárdica.
Muneer K, Narayanan S ¹³ .	2020	n=1	Um caso de AAC gigante e alterações no eletrocardiograma.
Behmadi M, Alizadeh B, Malek A ¹⁴ .	2019	n=176	61% dos pacientes com DK atípica e 58% com a DK típica manifestaram miocardites, derrame pericárdico e AAC.
Stasiak A, Smolewska E ¹⁵ .	2019	n=37	36 com anomalias no ecocardiograma. 5 distúrbios no ECG. 29 com derrame pericárdico, 24 com dilatação das coronárias, AAC em 4 e 10 casos de regurgitação valvar.
Sharma SD, Chaturvedi K, Saini A, Rathore S, Tayal M ¹⁶ .	2019	n=1	Um caso de DK incompleta com AAC que regrediram e após o tratamento, reapareceram.
Akagawa D, Motoki N, Hachiya A, Akazawa Y ¹⁷ .	2018	n=1	Um caso de AAC que culminou em IAM.
Chehida AB, Messaoud SB, Abdelaziz RB, Boudabous H, Oujura M, Turkia HB, et al ¹⁸ .	2018	n=33	17 com complicações cardiovasculares: 10 AAC, 5 dilatações coronarianas, 4 regurgitações valvar, 1 derrame pericárdico e 1 aneurisma de aorta.
Chantasiriwan N, Silvilairat S, Makonkawkeyoon K, Pongprot Y, Sittiwangkul R ¹⁹ .	2018	n=217	55 desenvolveram AAC. Resistência à Imunoglobulina, duração da febre >8 dias antes do tratamento e maior contagem de plaquetas foram fatores de risco identificados.
Qiu H, He Y, Rong X, Ren Y, Pan L, Chu M, et al ²⁰ .	2018	n=930	Pacientes com tratamento tardio e com aumento do VHS e PCR, possuem maior risco de AAC.
Migally K, Braulin EA, Zhang L, Binstadt BA ²¹ .	2018	n=103	35 com anormalidades da artéria coronária.
Guile L, Parke S, Kelly A, Tulloh R ²² .	2018	n=1	Um caso de derrame pericárdico, AAC e redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo.
Andrés AS, Mercader IS, Moya JS, Moreno JIC ²³ .	2017	n=8	8 casos de AAC, sendo 2 com trombose coronariana.
Tsuda E, Tsujii N, Hayama Y ²⁴ .	2017	n=214	Complicações cardiovasculares em 44: 5 mortes por IAM; 20 IAM; 14 cirurgias de revascularização miocárdica e 6 intervenções coronarianas percutâneas.

Garrido-García LM, Morán-Villaseñor E, Yamazaki-Nakashimada MA, Cravioto P, Galván F ²⁵ .	2017	n=416	34 AAC, 10 casos de miocardite, 10 casos de derrame pericárdico e pericardite e 5 hipocinesia miocárdica.
Liu M, Liu HM, Wu CH, Chang CH, Huang GJ, Chen CA, et al ²⁶ .	2017	n=169	16 AAC. Z-score >2.5 e hipoalbuminemia durante a fase aguda da DK são fatores independentes para AAC e sua progressão.
Son MBF, Gauvreau K, Kim S, Tang A, Dedeoglu F, Fuiton DR, et al ²⁷ .	2017	n=261	Leucocitose, PCR aumentada, hipoalbuminemia, asiáticos e pacientes mais jovens no início da febre possuem maior risco de AAC.
Rajasekharan S, Kalliath S, Govindan SC ²⁸ .	2017	n=1	Um caso de DK típica, com AAC e derrame pericárdico.
Tsuda E, Tsujii N, Hayama Y ²⁹ .	2017	n=214	Lesões estenóticas são mais comuns em ACC > 6mm.
Johnston N, Coleman D, McMahon CJ ³⁰ .	2016	n=1	Um caso de DK com AAC e dilatações arteriais sistêmicas. A paciente evolui com choque cardiogênico e formação de trombos.
Friedman KG, Gauvreau K, Hamaoka-Okamoto A, Tang A, Berry E, Tremolet AH, et al ³¹ .	2016	n=500	Complicações cardiovasculares em 24 pacientes: 3 mortes, 1 transplante cardíaco, 6 cirurgias de revascularização miocárdica, 2 intervenções coronarianas percutâneas e 12 IAM.
Gordon JB, Daniels LB, Kahn AM, Jimenez-Fernandes S, Vejar M, Numano F, et al ³² .	2016	n=154	12 cirurgias de revascularização miocárdica, 11 IAM, 7 intervenções coronarianas percutâneas, 1 transplante cardíaco e 2 casos de angina.

Potter EL, Meredith IT, Psaltis PJ ³³ .	2016	n=1	Um caso de sequela da DK com AAC. Complicou com IAM, fibrilação ventricular e choque cardiogênico. Precisou de cirurgia de revascularização miocárdica.
--	------	-----	---

Fonte autora(2021)

Gráfico 1- Número de estudos que evidenciaram as consequências cardiovasculares da doença de Kawasaki



Fonte: Autora (2021)

DISCUSSÃO

Dentre os vinte e quatro artigos selecionados para essa revisão apenas sete não observaram o desenvolvimento de aneurisma de artéria coronária como consequência cardiovascular da Doença de Kawasaki, conforme observado na Tabela 1, sugerindo que esse seja o desfecho cardíaco adverso mais frequente. O Ministério da Saúde Japonês define o AAC como um diâmetro interno absoluto > 3mm em crianças < 5 anos de idade; diâmetro interno absoluto > 4mm em crianças com 5 anos de idade ou mais; um segmento 1,5 vezes maior que o adjacente ou presença de irregularidade luminal³⁴. Por outro lado, o Z-score ajustado com a área de superfície corporal demonstrou ser melhor para identificar tal

complicação³⁵. O limite da anormalidade é um Z-score $> 2,5$. Dessa forma o AAC pode ser classificado como de tamanho pequeno caso possua um Z-score de $2,5 - 5$, médio caso entre $5 - 10$ e gigante caso > 10 ³⁶. AAC são encontrados nas artérias coronárias epicárdicas, acometendo principalmente os segmentos proximais e médios da coronária direita, seguido da descendente anterior e menos comumente na artéria circunflexa³⁷.

Os principais fatores de risco identificados para o desenvolvimento de AAC foram pacientes < 1 ano ou entre $9 - 17$ anos; meninos; de etnia asiática; recorrência da DK³⁸, além de atraso para iniciar o tratamento; leucocitose; hipoalbuminemia e níveis mais baixos de IgM, hemoglobina e hematócrito³⁴. Na presença de tais dados hematológicos deve-se suspeitar de doença grave e desenvolvimento de AAC, exigindo um acompanhamento mais frequente com Ecocardiograma³⁹.

Apesar de ser a complicação cardiovascular mais comum, o aneurisma de artéria coronária pode ter sua incidência diminuída em 5 vezes caso o tratamento seja iniciado nos primeiros 10 dias de início da febre⁴⁰. Nesse contexto, todas as crianças diagnosticadas com DK devem ser tratadas com 2g/kg de imunoglobulina intravenosa e aspirina via oral ($80-100\text{mg/kg/dia}$ divididos a cada 6h) o mais cedo possível após o diagnóstico desta vasculite⁴¹.

Felizmente, a maioria dos aneurismas regridem completamente nos primeiros 5 anos após a fase aguda da doença. No entanto, enquanto o lúmen pode voltar ao tamanho normal, o dano à parede do vaso persiste como mudança na estrutura vascular e hiperplasia da camada íntima. Esse remodelamento coronariano pode causar situações potencialmente fatais como IAM⁴².

O Infarto agudo do miocárdio resultante das oclusões trombóticas dos aneurismas de artéria coronária é considerado a principal causa de morte na DK⁴³ e ocorre, principalmente, no primeiro ano de doença. Mais da metade dos pacientes são sintomáticos, com manifestações como choque, choro, vômitos e agitação. Diferentemente do IAM no adulto, na criança esse evento costuma acontecer durante o sono ou descanso e, geralmente, não desencadeia dor no peito, exceto nos maiores de 4 anos que podem relatar esse sintoma com maior frequência. A mortalidade no primeiro evento chega a 22% e aumenta significativamente nos IAM posteriores, chegando a 83% no terceiro infarto. Além disso, grande parte dos pacientes que sobrevivem a esse evento agudo desenvolve sequelas cardíacas como cardiomegalia, regurgitação mitral, baixa fração de ejeção do ventrículo esquerdo, aneurismas do ventrículo esquerdo e episódios de

angina⁴⁴. Nesse contexto, deve-se estratificar o risco de IAM em todas com histórico de DK e realizar acompanhamento mais intenso durante o primeiro ano do início da doença⁴⁵.

Um estudo foi realizado com 74 pacientes adultos que apresentaram doenças cardiovasculares como arritmias, IAM e morte súbita, atribuídas à sequelas da Doença de Kawasaki diagnosticada durante a infância. Esse sugeriu que metade dos pacientes que sofreram IAM referiram dor no peito durante o evento, e a maioria foi desencadeada por exercício físico extenuante. Dos 74 pacientes estudados 18 foram a óbito devido as complicações da DK, e em todos foi identificado ectasia ou aneurismas de pelo menos uma artéria coronária na autópsia, estando 90% localizados na coronária esquerda, descendente anterior ou circunflexa. Nesse estudo, metade dos pacientes não apresentaram nenhum outro fator de risco cardiovascular, insinuando que apenas as alterações inflamatórias causadas pela DK durante a infância são capazes de causar lesões nas artérias coronárias significativas para provocarem quadros de IAM durante a fase adulta⁴⁶.

Quanto ao prognóstico do IAM, sabe-se que a preservação da fração de ejeção do ventrículo esquerdo estável por mais de 2 semanas após o evento está consideravelmente associada a melhores desfechos a longo prazo. Dessa forma, deve-se pensar no uso de medicamentos como inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e betabloqueadores, além de terapias de reperfusão miocárdica como revascularização a fim de evitar a diminuição da fração de ejeção e a ocorrência de desfechos desfavoráveis⁴⁵.

530

Conclusões

Apesar de originalmente ser uma condição atípica, a DK é considerada, nos países desenvolvidos, a principal causa de doença cardíaca adquirida na população pediátrica, podendo culminar inclusive em morte. A partir dos dados supracitados, evidenciou-se que AAC e IAM são as complicações mais frequentes e estão associadas a crianças mais jovens, de etnia asiática, apresentando hipoalbuminemia, leucocitose, níveis mais baixos tanto de IgM quanto de hematócrito e hemoglobina, recorrência da DK e início tardio do tratamento. Nesse contexto, é necessário reforçar a importância de estabelecer o tratamento precoce e acompanhamento cardíaco para todas as crianças diagnosticadas com DK, sobretudo aquelas que apresentam os fatores de risco supracitados para desenvolvimento de tais complicações.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zhao QM, Chu C, Wu L, Liang XC, Sun SN, He L, et al. Systemic Artery Aneurysms and Kawasaki Disease. *Pediatrics*. 2019 Dec;144(6):e20192254.
2. McCrindle 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):e927-99.
3. Holman RC, Christensen KY, Belay ED, Steiner CA, Effler PV, Miyamura J, et al. Racial/ethnic differences in the incidence of Kawasaki syndrome among children in Hawaii. *Hawaii Med J*. 2010;69;194-197.
4. Holman RC, Belay ED, Christensen KY, Folkema AM, Steiner CA, Schonberger LB. Hospitalizations for Kawasaki syndrome among children in the United States, 1997-2007. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29;483-488.
5. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M, et al. American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; and Council on Epidemiology and Prevention. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. *Circulation*. 2017 Apr 25;135(17):e927-e999. Erratum in: *Circulation*. 2019 Jul 30;140(5):e181-e184.
6. Miura M, Kobayashi T, Kaneko T, Ayusawa M, Fukazawa R, Fukushima N, et al. Association of Severity of Coronary Artery Aneurysms in Patients With Kawasaki Disease and Risk of Later Coronary Events. *JAMA Pediatr*. 2018 May 7;172(5):e180030.
7. Newburger JW, Takahashi M, Burns JC. Kawasaki Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Apr 12;67(14):1738-49.
8. Dominguez SR, Anderson MS, El-Adawy M, Glodé MP. Preventing coronary artery abnormalities: a need for earlier diagnosis and treatment of Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J*. 2012 Dec;31(12):1217-20.
9. Pereira, A. S., Shitsuka, D. M., Parreira, F. J., & Shitsuka, R. (2018). Metodologia da pesquisa científica [recurso eletrônico] - 1. ed. - Santa Maria, RS: UFSM, NTE.
10. McCrindle BW, Manlhiot C, Newburger JW, Harahsheh AS, Giglia TM, Dallaire F, et al. International Kawasaki Disease Registry *. Medium-Term Complications Associated With Coronary Artery Aneurysms After Kawasaki Disease: A Study From the International Kawasaki Disease Registry. *J Am Heart Assoc*. 2020 Aug 4;9(15):e016440.

11. Wang H, Song Y, Mu J, Shang J, Wang J, Ruan L. Left ventricular systolic dyssynchrony in patients with Kawasaki disease: a real-time three-dimensional echocardiography study. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2020 Oct;36(10):1941-1951.
12. Yuan P, Su D, Mandal KD, Qin S, Zhao N, Pang Y. Outcomes of Kawasaki disease with giant coronary aneurysms: a single-centre study in southwest China. *Cardiol Young*. 2020 Jun;30(6):834-839.
13. Muneer K, Narayanan S. Kawasaki disease with giant aneurysm of left coronary artery and complete occlusion of right coronary artery. *Cardiol Young*. 2020 Apr;30(4):580-581.
14. Behmadi M, Alizadeh B, Malek A. Comparison of Clinical Symptoms and Cardiac Lesions in Children with Typical and Atypical Kawasaki Disease. *Med Sci (Basel)*. 2019 Apr 18;7(4):63.
15. Stasiak A, Smolewska E. Retrospective study of the course, treatment, and long-term follow-up of Kawasaki disease: a single-center experience from Poland. *Rheumatol Int*. 2019 Jun;39(6):1069-1076.
16. Sharma SD, Chaturvedi K, Saini A, Rathore S, Tayal M. Recurrence of coronary artery lesions after complete regression in a peculiar case of Kawasaki disease. *Cardiol Young*. 2019 May;29(5):714-716.
17. Akagawa, D., Motoki, N., Hachiya, A., & Akazawa, Y. (2019). Transient Q-wave in an infant with asymptomatic myocardial infarction due to Kawasaki disease. *Cardiology in the Young*, 29(2), 231-234.
18. Ben Chehida A, Ben Messaoud S, Ben Abdelaziz R, Boudabous H, Oujra M, Ben Turkia, et al. High Frequency of Cardiovascular Complications in Tunisian Kawasaki Disease Patients: Need for a Further Awareness. *J Trop Pediatr*. 2019 Jun 1;65(3):217-223.
19. Chantasiriwan N, Silvilairat S, Makonkawkeyoon K, Pongprot Y, Sittiwangkul R. Predictors of intravenous immunoglobulin resistance and coronary artery aneurysm in patients with Kawasaki disease. *Paediatr Int Child Health*. 2018 Aug;38(3):209-212.
20. Qiu H, He Y, Rong X, Ren Y, Pan L, Chu M, et al. Delayed intravenous immunoglobulin treatment increased the risk of coronary artery lesions in children with Kawasaki disease at different status. *Postgrad Med*. 2018 May;130(4):442-447.
21. Migally K, Braunlin EA, Zhang L, Binstadt BA. Duration of high-dose aspirin therapy does not affect long-term coronary artery outcomes in Kawasaki disease. *Pediatr Res*. 2018 Jun;83(6):1136-1145.
22. Guile L, Parke S, Kelly A, Tulloh R. Giant coronary artery aneurysms in a 12-week-old infant with incomplete Kawasaki disease. *BMJ Case Rep*. 2018 Mar 28;2018:bcr2018224479.

- 23Andrés AS, Mercader IS, Moya JS, Moreno JIC. Aneurismas coronarios gigantes en lactantes con enfermedad de Kawasaki. - *An Pediatr (Barc)*;88(3): 178-179, 2018 Mar.
- 24Tsuda E, Tsujii N, Hayama Y. Cardiac Events and the Maximum Diameter of Coronary Artery Aneurysms in Kawasaki Disease. *J Pediatr*. 2017 Sep;188:70-74.e1.
- 25Garrido-García LM, Morán-Villaseñor E, Yamazaki-Nakashimada MA, Cravioto P, Galván F. Giant coronary artery aneurysms complicating Kawasaki disease in Mexican children. *Cardiol Young*. 2018 Mar;28(3):386-390.
- 26Liu MY, Liu HM, Wu CH, Chang CH, Huang GJ, Chen CA, et al. Risk factors and implications of progressive coronary dilatation in children with Kawasaki disease. *BMC Pediatr*. 2017 Jun 6;17(1):139.
- 27Son MBF, Gauvreau K, Kim S, Tang A, Dedeoglu F, Fulton DR, et al. Predicting Coronary Artery Aneurysms in Kawasaki Disease at a North American Center: An Assessment of Baseline z Scores. *J Am Heart Assoc*. 2017 May 31;6(6):e005378.
- 28Rajasekharan S, Kalliath S, Govindan SC. "Giant within a giant": a case of typical Kawasaki disease with a giant coronary aneurysm and a large coronary thrombus - a rare case report. *Cardiol Young*. 2018 Jan;28(1):147-149.
- 29.Tsuda E, Tsujii N, Hayama Y. Stenotic Lesions and the Maximum Diameter of Coronary Artery Aneurysms in Kawasaki Disease. *J Pediatr*. 2018 Mar;194:165-170.e2.
- 30.Johnston N, Coleman D, McMahon CJ. Extensive coronary and systemic arterial aneurysm development in severe refractory Kawasaki disease. *Cardiol Young*. 2017 Mar;27(2):375-376.
- 31.Friedman KG, Gauvreau K, Hamaoka-Okamoto A, Tang A, Berry E, Tremoulet AH, et al. Coronary Artery Aneurysms in Kawasaki Disease: Risk Factors for Progressive Disease and Adverse Cardiac Events in the US Population. *J Am Heart Assoc*. 2016 Sep 15;5(9):e003289.
- 32.Gordon JB, Daniels LB, Kahn AM, Jimenez-Fernandez S, Vejar M, Numano F, et al. The Spectrum of Cardiovascular Lesions Requiring Intervention in Adults After Kawasaki Disease. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016 Apr 11;9(7):687-96.
- 33.Potter EL, Meredith IT, Psaltis PJ. ST-elevation myocardial infarction in a young adult secondary to giant coronary aneurysm thrombosis: an important sequela of Kawasaki disease and a management challenge. *BMJ Case Rep*. 2016 Jan 20;2016:bcr2015213622.
- 34.McCrindle BW, Li JS, Minich LL, Colan SD, Atz AM, Takahashi M, Vetter VL, et al; Pediatric Heart Network Investigators. Coronary artery involvement in children with Kawasaki disease: risk factors from analysis of serial normalized measurements. *Circulation*. 2007 Jul 10;116(2):174-9.

35. de Zorzi A, Colan SD, Gauvreau K, Baker AL, Sundel RP, Newburger JW; Coronary artery dimensions may be misclassified as normal in Kawasaki disease. *J Pediatr.* 1998. 133:254 – 258
36. Manliot C, Millar K, Golding F, McCrindle BW; Improved classification of coronary artery abnormalities based only on coronary artery z-scores after Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol.* 2010. 31:242–249
37. Nichols L, Lagana S, Parwani A. Coronary artery aneurysm: a review and hypothesis regarding etiology. *Arch Pathol Lab Med.* 2008 May;132(5):823-8.
38. 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 Mar;25(3):245-9.
39. Beken B, Unal S, Cetin M, Gümrük F. The relationship between hematological findings and coronary artery aneurysm in kawasaki disease. *Turk J Haematol.* 2014 Jun;31(2):199-200.
40. Chen PT, Lin MT, Chen YS, Chen SJ, Wu MH. Computed tomography predict regression of coronary artery aneurysm in patients with Kawasaki disease. *J Formos Med Assoc.* 2017 Oct;116(10):806-814.
41. Rowley AH. The Complexities of the Diagnosis and Management of Kawasaki Disease. *Infect Dis Clin North Am.* 2015 Sep;29(3):525-37.
42. Dietz SM, van Stijn D, Burgner D, Levin M, Kuipers IM, Hutten BA, et al. Dissecting Kawasaki disease: a state-of-the-art review. *Eur J Pediatr.* 2017 Aug;176(8):995-1009.
43. Fujiwara H, Hamashima Y. Pathology of the heart in Kawasaki disease. *Pediatrics.* 1978 Jan;61(1):100-7.
44. Kato H, Ichinose E, Kawasaki T. Myocardial infarction in Kawasaki disease: clinical analyses in 195 cases. *J Pediatr.* 1986 Jun;108(6):923-7.
45. Tsuda E, Hirata T, Matsuo O, Abe T, Sugiyama H, Yamada O. The 30-year outcome for patients after myocardial infarction due to coronary artery lesions caused by Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol.* 2011 Feb;32(2):176-82.
46. Burns JC, Shike H, Gordon JB, Malhotra A, Schoenwetter M, Kawasaki T. Sequelae of Kawasaki disease in adolescents and young adults. *J Am Coll Cardiol.* 1996 Jul;28(1):253-7.