

Como Eu Faço Diagnóstico e Avaliação Ecocardiográfica na Doença de Kawasaki

My approach to assess Kawasaki disease by echocardiogram

¹ Hospital Evangélico de Cachoeiro de Itapemirim¹ – Cachoeiro de Itapemirim, ES, Brasil.



Andressa Mussi Soares¹

Resumo

A doença de Kawasaki (DK) é a causa mais comum de doença adquirida em crianças ao redor do mundo. Seu espectro variado a torna instigante, interessante e de grande desafio, não só no diagnóstico, mas em todo o acompanhamento sequencial.

A DK é uma doença aguda e autolimitada, de etiologia desconhecida, constituindo-se em uma vasculite de artérias de tamanho médio e afetando principalmente as artérias coronárias em aproximadamente 25% dos pacientes não tratados e por volta de 4% a 5% dos tratados com Imunoglobulina Intravenosa (IGIV), com consequente formação de aneurismas das artérias coronárias.^{1,2} Outras artérias, como artérias subclávias, braquial, axilares, ilíacas, femorais e, ocasionalmente, aorta abdominal e artérias renais, podem ser acometidas.

O diagnóstico da doença ainda é eminentemente clínico e segue os critérios clássicos estabelecidos pela *American Heart Association* (AHA),³ segundo os quais a febre deve persistir por, pelo menos, 5 dias e estar associada a quatro outras manifestações listadas na Quadro 1. É claro que existem situações peculiares, nas quais pacientes com febre há mais de 5 dias e com menos de quatro outras manifestações clínicas, já apresentam acometimento coronariano ao ecocardiograma, confirmando precocemente o diagnóstico

Palavras-chave

Doença de Kawasaki; Aneurisma Coronário; Ecocardiografia; COVID-19.

Correspondência: Andressa Mussi Soares •

Rua Papa João XXII, 1, apto. 1.202 – Gilberto Machado – CEP: 29303-297.

Cachoeiro de Itapemirim, ES, Brasil.

E-mail: amussisoares@gmail.com

Artigo recebido em 7/5/2020; revisado em 21/5/2020; aceito em 27/5/2020

DOI: 10.47593/2675-312X/20203304eabc106

de DK. Também pode ocorrer a presença de mais de quatro critérios principais antes do quinto dia de febre, levando ao diagnóstico antecipado da doença e possibilitando o tratamento mais precoce.

A DK acomete principalmente crianças até 5 anos, com pico de incidência entre 9 a 11 meses de idade.¹ Embora a doença seja rara em bebês até 3 meses, alguns casos já foram relatados.⁴ Lesões isquêmicas cardíacas, como seqüela de DK não diagnosticada na infância, correspondem a 5% de síndrome coronariana aguda em adultos < 40 anos.⁵

Uma vez que testes diagnósticos específicos ainda não existem, o reconhecimento clínico é de grande importância para a condução terapêutica desses pacientes, pois o retardo ou o equívoco diagnóstico podem comprometer sobremaneira o curso e o prognóstico da doença. Deste modo, a contribuição da ecocardiografia é extremamente útil e valiosa na DK.

O foco do estudo ecocardiográfico na DK são as artérias coronárias, já que as maiores seqüelas dessa doença estão a elas relacionadas. O ecocardiograma é o método de imagem de escolha na avaliação cardíaca, devido à sua alta especificidade e à sensibilidade na detecção de anormalidades nas artérias coronárias e pelo fato de não ser invasivo. Deve ser realizado tão logo o diagnóstico for suspeito, com esforço máximo para a visibilização de todos os segmentos coronarianos. O ecocardiograma é uma grande ferramenta, inclusive nos casos de DK incompletos, que se caracterizam por presença de febre ≥ 5 dias, porém com menos de quatro critérios clínicos associados, listados no quadro 1. Nesses casos de DK incompleto, o achado de alterações ecocardiográficas

Quadro 1 - Critérios diagnósticos para doença de Kawasaki.

Febre por pelo menos 5 dias
Quatro dos seguintes sinais:
Hiperemia conjuntival bilateral
Alterações de mucosa oral:
Eritema ou fissura labial
Eritema difuso ou orofaringe
Língua em framboesa
Alterações de extremidades:
Edema endurecido de mãos e pés
Eritema palmoplantar
Descamação, usualmente periungueal
Exantema polimorfo
Adenomegalia cervical (> 1,5 cm de diâmetro)

Obs.: Na presença de febre e quatro outros sinais, pode ser feito o diagnóstico de doença de Kawasaki antes do quinto dia de doença.



possibilita a conclusão diagnóstica da doença, auxiliando em muito na conduta clínica (Quadro 2).⁶

A medida da artéria coronária deve ser feita entre as extremidades internas do vaso pelo ecocardiograma bidimensional em vários planos, excluindo-se os óstios coronarianos e os pontos de ramificação, nos quais a dilatação focal é normal. Além da mensuração das coronárias, devem-se observar o brilho e a ecogenicidade perivasculares, que tendem a aumentar na DK, as irregularidades das paredes e o fluxo através do Doppler e do mapeamento em cores.⁷

Vários métodos para análise da dimensão das artérias coronárias vêm sendo reportados. A dimensão das artérias coronárias indexadas pela superfície corporal (escore Z) fornece de maneira mais objetiva e com maior acurácia a aquisição das medidas dos diâmetros das coronárias, sendo a mais válida na avaliação diagnóstica e prognóstica desses pacientes (Figura 1). O escore Z $\geq +2,5$ é considerado anormal por definição. Dallaire e Dahdah publicaram o cálculo do escore Z das artérias coronárias em todos seus segmentos, baseando-se nos valores esperados para a superfície corporal em todas as idades, contribuindo em muito para a valorização dessas medidas ecocardiográficas.⁸ Para o cálculo do escore Z, de maneira rápida e eficaz, deve-se acessar o site www.parameterz.com. Kobayashi et al. criaram uma calculadora de escore Z pronta para uso, baseada no programa Microsoft Excel, para facilitar a rotina do especialista

(<http://raise.umin.jp/zsp/calculator/>). Além disso, a calculadora fornece uma mediana do diâmetro da artéria coronária (escore Z = 0) e a razão, ou seja, o valor da medida encontrada dividido pela mediana.⁹

Dilatação da coronária esquerda geralmente não envolve o óstio e raramente ocorre sem ectasia da descendente anterior e da circunflexa ou de ambas. Ectasia ou dilatações coronarianas são consideradas quando o escore Z estiver entre 2 e 2,5. Acima de 2,5, já são considerados aneurismas. Estes podem ser considerados saculares quando os diâmetros axial e lateral são aproximadamente iguais e fusiformes, se a dilatação é simétrica com afilamento proximal e distal.¹⁰ O número e localização dos aneurismas e a presença ou ausência de trombos também devem ser investigados (Figura 2 e Vídeo 1). O Quadro 3 resume claramente a classificação de alterações coronarianas ao ecocardiograma, conforme o escore Z, que deve ser seguida por todo ecocardiografista.¹⁰

Medidas da raiz aórtica também devem ser aferidas e comparadas com valores de referência para a superfície corpórea, já que existem evidências de dilatação discreta da raiz aórtica ser comum entre pacientes com DK.¹¹ A avaliação do pericárdio e das valvas deve ser sempre realizada, observando-se, respectivamente, espessamento e/ou derrame pericárdio e a presença e quantificação da regurgitação valvar, assim como as características anatômicas das valvas – principalmente a mitral e a aórtica.

A miocardite é universal na fase aguda em estudos histológicos. Dessa maneira, a avaliação da função ventricular esquerda é necessária em todos os pacientes com DK. O desempenho ventricular esquerdo pode ser avaliado pela fração de ejeção pelo modo unidimensional, por meio de cálculos de volumes diastólico e sistólico do ventrículo esquerdo ao bidimensional e tridimensional, cálculo não invasivo de pressão/tempo (dP/dT) medido no jato de regurgitação mitral quando presente e Índice de Performance Miocárdica (IPM), ou índice de Tei.¹⁰ A avaliação da deformação miocárdica pelo *strain* por meio do *speckle tracking* favorece a análise direta da movimentação das fibras do miocárdio em diferentes direções, constituindo

Quadro 2 - Condições que confirmam a suspeita diagnóstica na doença de Kawasaki pelo ecocardiograma.

Escore Z do diâmetro interno da coronária direita ou descendente anterior $\geq +2,5$ ou aneurisma coronariano
OU ao menos 3 dos seguintes achados:
Derrame pericárdico
Regurgitação valvar mitral
Disfunção sistólica do ventrículo esquerdo
$+2 < \text{escore Z de uma coronária} < +2,5$
\uparrow do brilho perivascular e perda do afilamento habitual das coronárias

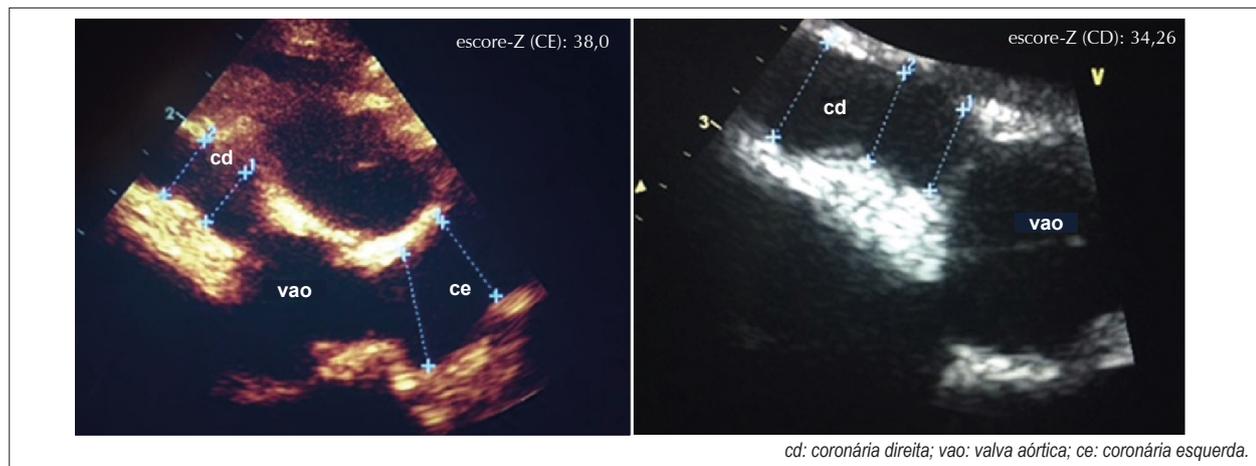


Figura 1 – Ecocardiograma transtorácico no plano transversal eixo curto demonstrando as medidas dos aneurismas gigantes de coronárias direita e esquerda e os respectivos escores-Z em lactente com doença de Kawasaki diagnosticada aos 6 meses.

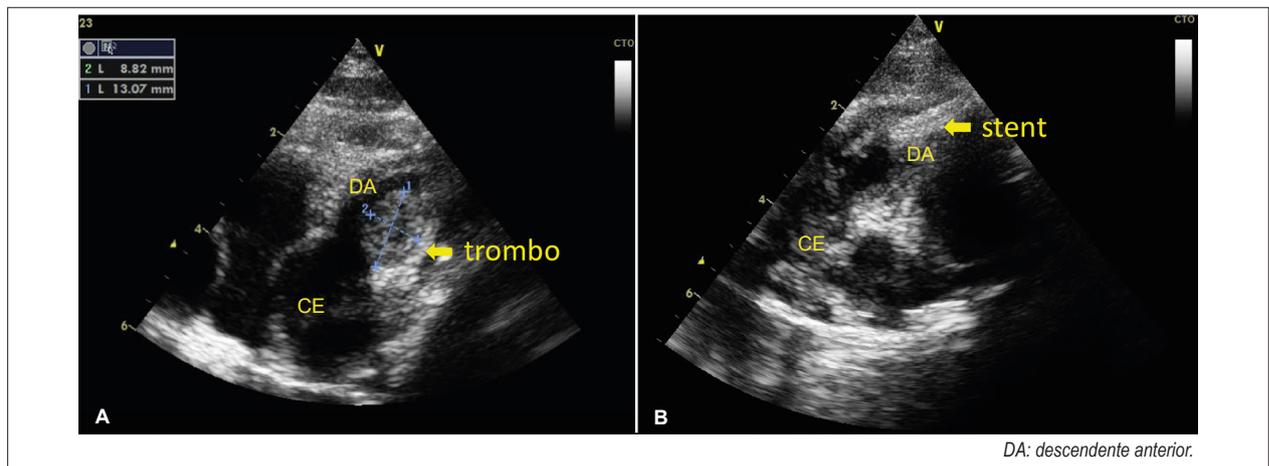
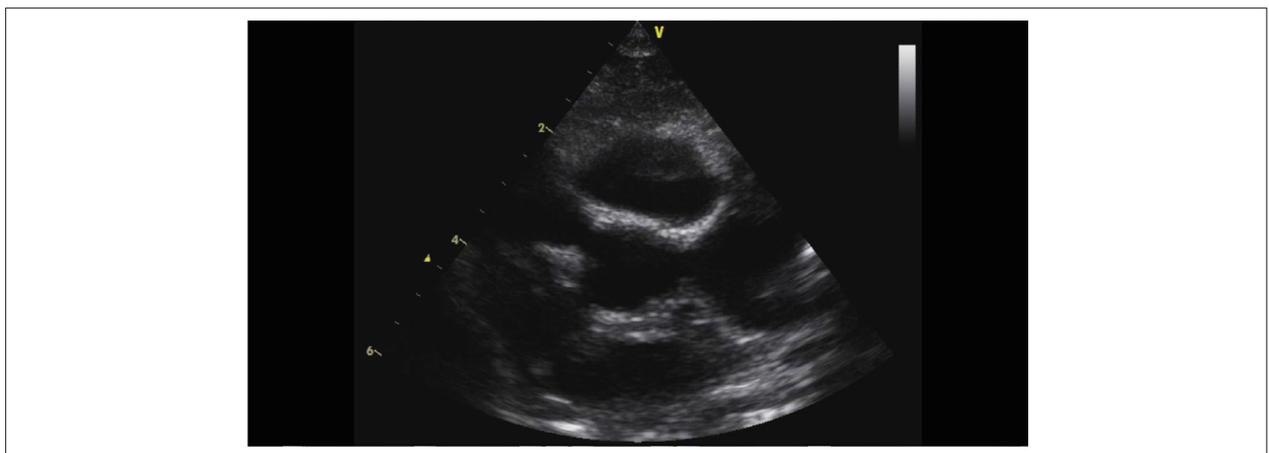


Figura 2 – Ecocardiograma transtorácico demonstrando a evolução do lactente da Figura 1. (A) Onze meses após a doença de Kawasaki demonstrando trombos em coronária esquerda (CE) e em descendente anterior (DA) no plano parasternal eixo curto. (B) Visibiliza-se ao ecocardiograma bidimensional stent implantado em DA após infarto agudo do miocárdio e choque cardiogênico.



Vídeo 1 – Lactente com aneurismas coronarianos de coronária direita, esquerda e descendente anterior (DA), evoluiu com trombos, infarto agudo do miocárdio e choque por obstrução em DA sendo implantado stent com sucesso. O vídeo demonstra a evolução do caso através do estudo ecocardiográfico desde o diagnóstico dos aneurismas, formação de trombos, obstrução da DA ao mapeamento em cores e a avaliação pós-stent.

Quadro 3 - Classificação de alterações coronarianas ao ecocardiograma conforme o escore Z.

Sem alterações: escore Z < 2
Apenas dilatação (ectasia): escore Z de 2 a 2,5; ou se inicialmente < 2 e ocorrer aumento ≥ 1 durante o seguimento
Aneurisma pequeno: escore Z $\geq 2,5$ a < 5
Aneurisma médio: escore Z ≥ 5 a < 10
Aneurisma grande ou gigante: escore Z ≥ 10 ou valor absoluto ≥ 8 mm

ferramenta valiosa para detecção precoce das disfunções sistólicas e diastólicas e das alterações segmentares da contratilidade, sendo uma técnica promissora tanto na fase diagnóstica como no acompanhamento dos pacientes com DK¹² (Figura 3). O desempenho ventricular esquerdo pode ser avaliado através da fração de ejeção pelo métodos ecocardiográficos convencionais,

porém esses métodos são sabidamente menos sensíveis do que a análise pelo *speckle tracking*¹². Vale ressaltar que a *American Heart Association* já incorporou a utilização de evidências ecocardiográficas de disfunção ventricular como critério auxiliar para diagnóstico de Kawasaki incompleto¹⁰. Na fase diagnóstica pode ser um indicador mais sensível de inflamação miocárdica como demonstrado por McCandles e colaboradores¹³ que evidenciaram redução do *strain longitudinal global (GLS)* de VE e do *strain rate* ao ecocardiograma inicial de pacientes com DK que posteriormente vieram a desenvolver dilatação coronariana, ou ainda que mostraram resistência ao tratamento com IGVI. Já os pacientes que não desenvolveram dilatação coronariana e que responderam prontamente ao tratamento, apresentaram *GLS* do VE e *strain rate* comparável ao do grupo controle saudável no ecocardiograma inicial. Esses achados sugerem que o *strain* de VE deve ser utilizado como ferramenta de estratificação de risco em doença de Kawasaki.

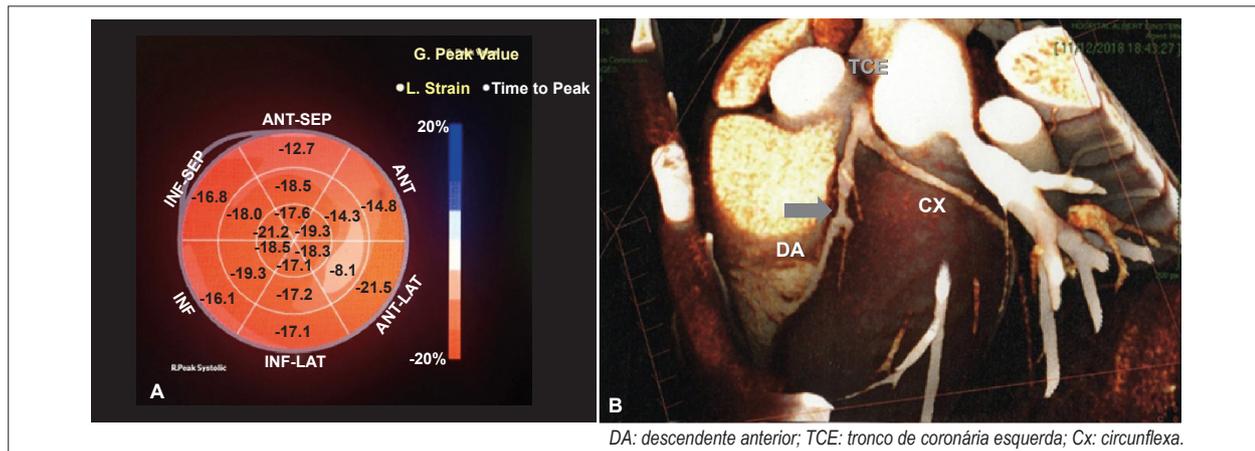


Figura 3 – Estudo ecocardiográfico com speckle tracking em adolescente que apresentou doença de Kawasaki aos 2 anos e cursou com obstrução de coronária direita de 90% aos 15 anos, sendo submetido a implante de stent farmacológico com sucesso. À avaliação da deformação longitudinal ao strain após 6 meses do procedimento hemodinâmico, foram observados valores diminuídos em parede anterior (território de irrigação da DA). Realizada angiotomografia, que detectou obstrução da DA de 50%.

Acompanhamento ecocardiográfico deve ser realizado à época da suspeita diagnóstica, após 2 semanas e entre 6 e 8 semanas do início da doença nos casos não complicados. Avaliações ecocardiográficas mais frequentes podem ser necessárias em crianças de alto risco, com febre persistente, anormalidades coronarianas, disfunção ventricular, derrame pericárdio ou regurgitação valvar. Estudos ecocardiográficos adicionais após 8 semanas não seriam recomendados em pacientes com achados prévios normais pela improbabilidade de alterações ao exame,¹⁴ mas essa conduta não é universal, pelo interesse existente na avaliação a longo prazo da reserva de fluxo coronário e da dilatação da raiz aórtica em pacientes previamente normais. A necessidade de um acompanhamento longitudinal foi reforçada por Crystal et al., cujo estudo mostrou que mais de 50% dos pacientes com escore Z das artérias coronárias inicialmente dentro da normalidade apresentaram decréscimo nas avaliações evolutivas, com maior detecção de anormalidades coronárias nos ecocardiogramas subsequentes.¹⁵ Portanto, nos pacientes com dilatação coronariana pequena ou média, a avaliação ecocardiográfica deve ocorrer uma vez ao ano, e, naqueles com grande dilatação ou obstrução coronariana a cada 6 meses, conforme descrito no Quadro 4.¹⁰

O ecocardiograma tem algumas limitações, como na avaliação dos segmentos distais coronarianos e no seguimento de pacientes com DK, em relação à adequada visualização das artérias coronárias, a qual pode se tornar progressivamente mais difícil com o crescimento e o ganho de peso das crianças. Dessa maneira, outras modalidades diagnósticas podem ser necessárias, como ecocardiograma transesofágico (Vídeo 2), principalmente nos raros casos de abordagem cirúrgica para revascularização miocárdica e, mais frequentemente, a angiotomografia de coronárias, quando se necessitar um melhor detalhamento das lesões coronarianas, dos aneurismas, das estenoses e dos trombos.

O atraso ou o equívoco no diagnóstico da DK aumentam a probabilidade de lesão arterial coronariana. Os aneurismas

coronários ou a dilatação coronária moderada podem persistir ou remodelar.¹⁶ Já a disfunção sistólica do ventrículo esquerdo tende a normalizar durante a fase subaguda da doença.¹⁶

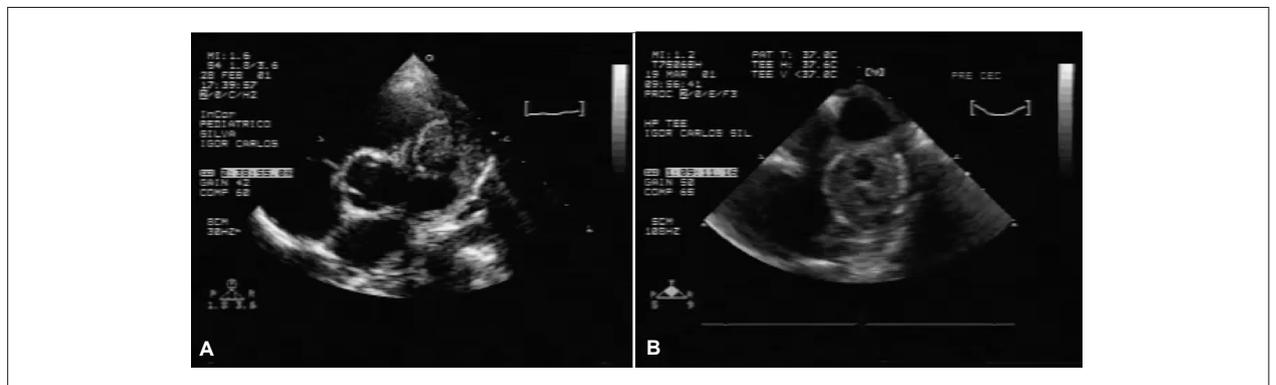
As lesões estenóticas das artérias coronarianas em geral são progressivas por proliferação miointimal, podendo também levar à isquemia e ao óbito anos após a DK.¹⁷ Os pacientes com DK necessitam ser acompanhados e estratificados de acordo com o risco relativo de apresentar isquemia miocárdica por testes funcionais.¹⁸ Para a avaliação funcional, deve-se complementar a avaliação com outros exames, dependendo da magnitude das lesões coronarianas encontradas, seguindo as orientações do quadro 4. Exames para avaliação de perfusão miocárdica, como ecocardiograma sob estresse, cintilografia miocárdica e ressonância magnética com estudo de viabilidade miocárdica, têm que ser realizados seriadamente nos pacientes com aneurismas coronários. Angiografia com ultrassom intracoronário, reserva de fluxo fracionada (FFR) coronariana e tomografia de coerência óptica (OCT) estão indicados nos casos mais complexos para avaliação de programação terapêutica.¹⁹

Diversos estudos têm sugerido que influências genéticas na magnitude e na natureza da resposta imune podem determinar a suscetibilidade à DK.¹⁸ Métodos convencionais têm falhado em descobrir o agente causal. Sem ele, testes diagnósticos, prevenção e tratamento específicos para a DK não podem ser desenvolvidos.

Muitas alterações imunológicas ocorrem na DK, como a estimulação da cascata de citocinas (interleucina 1, interleucina 6, fator de necrose tumoral e interferon gama) e a ativação de células endoteliais. Apesar do real mecanismo que acarreta a arterite não estar bem esclarecido, a ativação de células endoteliais, CD68⁺ monócitos/macrófagos, CD8⁺ linfócitos e imunoglobulina A oligoclonal parecem estar envolvidos. A proeminência de IgA no trato respiratório sugere a via respiratória como porta de entrada para os agentes desencadeantes da doença.

Quadro 4 - Orientação quanto aos exames cardiovasculares no seguimento sequencial dos pacientes pós-doença de Kawasaki, segundo o nível de risco.

Nível de risco	Seguimento e exame diagnóstico	Exame invasivo
I (sem alterações da artéria coronária em qualquer estágio da doença)	Avaliação de risco cardiovascular, em intervalos de 5 anos	Não recomendado
II (ectasia transitória da artéria coronária desaparece dentro das primeiras 6 a 8 semanas)	Avaliação de risco cardiovascular, em intervalos de 3 a 5 anos	Não recomendado
III (1 pequeno a médio aneurisma de artéria coronária/ artéria coronária principal)	<i>Follow-up</i> cardiológico anual com ecocardiograma + ECG, combinado com avaliação de risco cardiovascular; teste de esforço/ avaliação de exame de perfusão miocárdica bianual	Angiografia, se teste não invasivo sugerir isquemia
IV (1 grande ou gigante aneurisma da artéria coronária, ou aneurismas múltiplos ou complexos na mesma artéria coronária, sem obstrução)	<i>Follow-up</i> cardiológico bianual com ecocardiograma + ECG; teste de esforço/ avaliação de exame de perfusão miocárdica anual	Primeira angiografia aos 6-12 meses ou antes, se clinicamente indicada; angiografia deverá ser repetida se teste não invasivo, achados clínicos ou laboratoriais sugerirem isquemia; angiografia eletiva de repetição em algumas circunstâncias
V (obstrução da artéria coronária)	<i>Follow-up</i> cardiológico bianual com ecocardiograma + ECG; teste de esforço / avaliação de exame de perfusão miocárdica anual	Angiografia recomendada para abordar opções terapêuticas

**Vídeo 2 – (A) Ecocardiograma transtorácico de criança com 7 anos com antecedente de doença de Kawasaki evoluindo com dor torácica, demonstrando aneurisma gigante e trombo ocluindo a descendente anterior (DA). (B) Ecocardiograma transesofágico durante a revascularização miocárdica, confirmando os achados prévios.**

Recentemente, com a pandemia pelo Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2 (SARS-CoV-2), muitas crianças e adolescentes ao redor do mundo têm apresentado quadro clínico similar ao da DK (Kawasaki-like) podendo estar associada a uma síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica (SIM-P) caracterizada por uma tempestade de citocinas e aumento significativo de marcadores inflamatórios e de injúria miocárdica como troponina, creatinofosfoquinase (CKMB) e peptídeo natriurético (BNP). Especula-se que esse quadro pode estar relacionado a uma reação imune mais tardia ao vírus (cerca de até 6 semanas após). O envolvimento cardíaco nesses pacientes ocorre como uma pancardite, podendo ocorrer miopericardite, derrame pericárdio e regurgitação valvar mitral. Aumento da ecogenicidade do septo interventricular, da junção atrioventricular e da cruz cordis, além do envolvimento das artérias coronárias com aumento do brilho e da refringência perivascular e algumas vezes dilatações e aneurismas, têm sido observados ao ecocardiograma. Um aspecto peculiar relacionado aos pacientes com Kawasaki-like

e Doença pelo Coronavírus 2019 (COVID-19) é que o quadro de miocardite com disfunção miocárdica parece ser ainda mais dramático, e a faixa etária mais avançada, podendo acometer crianças maiores e adolescentes.^{20,21} O quadro de Kawasaki-like geralmente se apresenta com maior instabilidade hemodinâmica e gravidade. O tratamento também consiste em IGIV e AAS, sendo às vezes necessário o uso de corticóides, heparina de baixo peso molecular e até mesmo imunomoduladores como os inibidores de interleucina 1 (Anakinra) e interleucina 6 (Tocilizumabe), nos casos refratários.^{22,23} Instituições de todo o mundo, inclusive em nosso país, estão se agrupando para, juntas, estudar e tentar avançar cientificamente em diagnósticos, condutas e terapias para essas doenças. Muitos avanços estão por vir.

Conflito de interesses

A autora declara não ter conflitos de interesse.

Referências

1. Levin M, Tizzard EJ, Dillon MJ. Kawasaki disease: recent advances. *Arch Dis Child*. 1991;66(12):1369-74.
2. Soares AM, Foronda A, Baptista LP. *DK e arterite de Takayasu*. *Cardiologia e cirurgia cardiovascular pediátrica*. 2 ed. São Paulo: Roca; 2012. p. 887-906.
3. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, Burns JC, et al.; Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease; Council on Cardiovascular Disease in the Young; American Heart Association; American Academy of Pediatrics. 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):2747-71. doi: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000145143.19711.78>
4. Soares AM, Soares PJ, Santos RA, et al. Doença de Kawasaki: importância da suspeita clínica, diagnóstico e tratamento precoces. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*. 2004;14(2; supl B):81.
5. 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;28(1):253-7. doi: [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(96\)00099-x](https://doi.org/10.1016/0735-1097(96)00099-x)
6. Kurotobi S, Nagai T, Kawakami N, Sano T. Coronary diameter in normal infants, children and patients with Kawasaki disease. *Pediatr Int*. 2002;44(1):1-4. <https://doi.org/10.1046/j.1442-200x.2002.01508.x>
7. 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(2):254-8. doi: [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(98\)70229-x](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(98)70229-x)
8. Dallaire F, Dahdah N. New equations and a critical appraisal of coronary artery Z scores in healthy children. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011;24(1):60-74. doi: <https://doi.org/10.1016/j.echo.2010.10.004>
9. T Kobayashi, N Sakamoto, and S Fuse on behalf of pediatric coronary artery diameter zscore study group. Z score calculator of coronary arterial diameter. Acesso em 24/9/2020. Disponível em <http://raise.umin.jp/zsp/calculator/>
10. 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;135(17):e927-e999. doi: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000484>
11. Ravekes WJ, Colan SD, Gauvreau K, Baker AL, Sundel RP, van der Velde ME, et al. Aortic root dilation in Kawasaki disease. *Am J Cardiol*. 2001;87(7):919-22. doi: [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(00\)01541-1](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(00)01541-1)
12. Xu QQ, Ding YY, Lv HT, Zhou WP, Sun L, Huang J, et al. Evaluation of left ventricular systolic strain in children with Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol*. 2014;35(7):1191-7. doi: <https://doi.org/10.1007/s00246-014-0915-5>
13. McCandless RT, Minich LL, Wilkinson SE, McFadden ML, Tani LY, Menon SC. Myocardial strain and strain rate in Kawasaki disease. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013;14(11):1061-8. doi: <https://doi.org/10.1093/ehjci/et041>
14. McMorrow Tuohy AM, Tani LY, Cetta F, Lewin MB, Eidem BW, Van Buren P, et al. How many echocardiograms are necessary for follow-up evaluation of patients with Kawasaki disease? *Am J Cardiol*. 2001;88(3):328-30. doi: [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(01\)01655-1](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(01)01655-1)
15. Crystal MA, Manlhiot C, Yeung RS, Smallhorn JF, McCrindle BW. Coronary artery dilation after Kawasaki disease for children within the normal range. *Int J Cardiol*. 2009;136(1):27-32. doi: [10.1016/j.ijcard.2008.04.019](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2008.04.019)
16. McCrindle BW, Harris KC. Coronary artery aneurysms after kawasaki disease: understanding the pathology. *Can J Cardiol*. 2018;34(9):1094-1097. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2018.07.412>
17. Fernandez S, Trofimenko V, Fick DB Jr, Phan HA, Linz PE, Nayak K, et al. Prevalence of Kawasaki disease in young adults with suspected myocardial ischemia. *Circulation*. 2012;125(20):2447-53. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.082107>
18. Ben TS, Newburger JW, Burns JC, Takahashi M. Kawasaki Disease. Current understanding of mechanism and evidence – based treatment. Japan: Springer; 2017.
19. Harris KC, Manouzi A, Fung AY, De Souza A, Bezerra HG, Potts JE, et al. Feasibility of optical coherence tomography in children with Kawasaki disease and pediatric heart transplant recipients. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014;7(4):671-8. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.113.001764>
20. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020;395(10237):1607-1608. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31094-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31094-1)
21. Pain CE, Felsenstein S, Cleary G, Mayell S, Conrad K, Harave S, et al. Novel paediatric presentation of COVID-19 with ARDS and cytokine storm syndrome without respiratory symptoms. *Lancet Rheumatol*. 2020;2(7):e376-e379. doi: [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30137-5](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30137-5)
22. L.R. Feldstein, E.B. Rose, S.M. Horwitz et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N Engl J Med* 2020;383:334-46. DOI: [10.1056/NEJMoa2021680](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021680).
23. Belhadj Z, Méot M, Bajolle F, et al. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. *Circulation* 2020; 142: 429–36.